

# Dermatología



## Coordinador

Juan José Andrés Lencina

## Autores

Arcadi Altemir Vidal  
Alberto Andamoyo Castañeda  
Juan José Andrés Lencina

Carlos Azcarraga Llobet  
Belén de Nicolás Ruanes

María González Ramos  
Luis Novoa Lamazares  
Pablo Villagrasa Boli

## Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

# Índice

|                                                    |           |                                                                        |           |
|----------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>01. Generalidades</b>                           | <b>1</b>  | <b>08. Urticaria y angioedema</b>                                      | <b>43</b> |
| 1.1. Estructura y función de la piel               | 2         | 8.1. Definición y etiopatogenia                                        | 44        |
| 1.2. Lesiones cutáneas elementales                 | 3         | 8.2. Clínica                                                           | 44        |
| 1.3. Exantemas                                     | 4         | 8.3. Tratamiento                                                       | 44        |
| 1.4. Signos útiles en el diagnóstico dermatológico | 5         | 8.4. Edema angioneurótico familiar de Quincke (angioedema hereditario) | 45        |
| 1.5. Terapéutica dermatológica                     | 5         |                                                                        |           |
| <b>02. Infecciones víricas</b>                     | <b>9</b>  | <b>09. Toxicodermias</b>                                               | <b>47</b> |
| 2.1. Herpes virus                                  | 10        | 9.1. Definición                                                        | 48        |
| 2.2. Enterovirus                                   | 12        | 9.2. Formas clínicas                                                   | 48        |
| 2.3. Poxvirus                                      | 12        | 9.3. Tratamiento                                                       | 49        |
| 2.4. Papovavirus                                   | 13        | 9.4. Eritema multiforme                                                | 50        |
| <b>03. Infecciones micóticas</b>                   | <b>15</b> | <b>10. Patología de la unidad pilosebácea</b>                          | <b>53</b> |
| 3.1. Pitiriasis versicolor                         | 16        | 10.1. Acné                                                             | 54        |
| 3.2. Dermatofitosis o tiñas                        | 16        | 10.2. Rosácea                                                          | 55        |
| 3.3. Candidiasis                                   | 17        | 10.3. Hidradenitis supurativa                                          | 56        |
| 3.4. Esporotricosis                                | 18        | 10.4. Alopecias                                                        | 56        |
| 3.5. Tratamiento de las micosis cutáneas           | 18        |                                                                        |           |
| <b>04. Infecciones bacterianas</b>                 | <b>19</b> | <b>11. Trastornos de la pigmentación</b>                               | <b>59</b> |
| 4.1. Piodermitis. Otras infecciones comunes        | 20        | 11.1. Discromías con hipopigmentación o acromía                        | 60        |
| 4.2. Infecciones de los anejos                     | 22        | 11.2. Discromías con hiperpigmentación                                 | 60        |
| 4.3. Tuberculosis cutánea                          | 23        |                                                                        |           |
| 4.4. Lepra                                         | 23        | <b>12. Fotosensibilidad. Trastornos inducidos por la luz</b>           | <b>61</b> |
| <b>05. Zoonosis y parasitosis</b>                  | <b>25</b> | 12.1. Fotosensibilidad inducida por sustancias químicas                | 62        |
| 5.1. Botón de oriente o leishmaniasis cutánea      | 26        | 12.2. Dermatitis fotoagravadas                                         | 62        |
| 5.2. Escabiosis                                    | 26        | 12.3. Porfirias                                                        | 62        |
| 5.3. Pediculosis                                   | 27        |                                                                        |           |
| <b>06. Enfermedades eritemato-descamativas</b>     | <b>29</b> | <b>13. Enfermedades ampollosas autoinmunitarias</b>                    | <b>65</b> |
| 6.1. Psoriasis                                     | 30        | 13.1. Grupo de los pénfigos                                            | 66        |
| 6.2. Liquen plano                                  | 34        | 13.2. Penfigoide ampolloso                                             | 67        |
| 6.3. Pitiriasis rosada de Gibert                   | 34        | 13.3. Penfigoide cicatricial                                           | 68        |
| 6.4. Pitiriasis <i>rubra pilaris</i>               | 35        | 13.4. Penfigoide gestacional                                           | 68        |
| <b>07. Eccemas</b>                                 | <b>37</b> | 13.5. Dermatitis herpetiforme                                          | 68        |
| 7.1. Definición, clínica y clasificación           | 38        | 13.6. Epidermólisis ampollosa adquirida                                | 69        |
| 7.2. Eccemas de contacto                           | 38        | 13.7. Dermatitis con IgA lineal                                        | 69        |
| 7.3. Eccema atópico                                | 39        |                                                                        |           |
| 7.4. Eccema seborreico                             | 41        | <b>14. Paniculitis</b>                                                 | <b>71</b> |
| 7.5. Otras formas de eccema                        | 41        | 14.1. Concepto y clasificación                                         | 72        |
|                                                    |           | 14.2. Eritema nudoso                                                   | 72        |
|                                                    |           | 14.3. Vasculitis nodular. Eritema indurado de Bazin                    | 72        |



|                                                                                                         |           |                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------|------------|
| <b>15. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades endocrinas y metabólicas</b>                        | <b>75</b> | <b>22. Linfomas cutáneos</b>                    | <b>105</b> |
| 15.1. Patología tiroidea                                                                                | 76        | 22.1. Micosis fungoide                          | 106        |
| 15.2. Diabetes mellitus                                                                                 | 76        | 22.2. Síndrome de Sézary                        | 106        |
| 15.3. Patología suprarrenal                                                                             | 77        | 22.3. Otros linfomas cutáneos primarios         | 107        |
| 15.4. Xantomas                                                                                          | 77        | 22.4. Tratamiento                               | 107        |
| <b>16. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades digestivas</b>                                      | <b>79</b> | <b>23. Otros tumores cutáneos</b>               | <b>109</b> |
| 16.1. Pioderma gangrenoso                                                                               | 80        | 23.1. Metástasis cutáneas                       | 110        |
| 16.2. Eritema nudoso                                                                                    | 80        | 23.2. Mastocitosis                              | 110        |
| <b>17. Manifestaciones cutáneas de otras enfermedades sistémicas</b>                                    | <b>81</b> | 23.3. Histiocitosis                             | 111        |
| 17.1. Sarcoidosis                                                                                       | 82        | <b>24. Dermatitis paraneoplásicas</b>           | <b>113</b> |
| 17.2. Amiloidosis                                                                                       | 82        | 24.1. Síndrome de Sweet                         | 114        |
| 17.3. Deficiencias nutricionales                                                                        | 82        | 24.2. Otros tipos de dermatitis paraneoplásicas | 114        |
| 17.4. Trastornos del tejido elástico                                                                    | 83        | <b>Bibliografía</b>                             | <b>117</b> |
| <b>18. Facomatosis</b>                                                                                  | <b>85</b> |                                                 |            |
| <b>19. Tumores cutáneos benignos, lesiones cutáneas precancerosas y lesiones melanocíticas benignas</b> | <b>89</b> |                                                 |            |
| 19.1. Tumores cutáneos benignos                                                                         | 90        |                                                 |            |
| 19.2. Lesiones cutáneas precancerosas                                                                   | 91        |                                                 |            |
| 19.3. Lesiones melanocíticas benignas                                                                   | 92        |                                                 |            |
| <b>20. Cáncer cutáneo no melanoma</b>                                                                   | <b>93</b> |                                                 |            |
| 20.1. Carcinoma basocelular                                                                             | 94        |                                                 |            |
| 20.2. Carcinoma epidermoide, espinocelular o escamoso                                                   | 94        |                                                 |            |
| 20.3. Carcinoma de células de Merkel                                                                    | 96        |                                                 |            |
| <b>21. Melanoma maligno</b>                                                                             | <b>97</b> |                                                 |            |
| 21.1. Epidemiología y etiología                                                                         | 98        |                                                 |            |
| 21.2. Formas clinicopatológicas                                                                         | 98        |                                                 |            |
| 21.3. Factores pronósticos                                                                              | 99        |                                                 |            |
| 21.4. Pruebas complementarias                                                                           | 100       |                                                 |            |
| 21.5. Tratamiento                                                                                       | 100       |                                                 |            |
| 21.6. Perspectivas futuras                                                                              | 103       |                                                 |            |





# Generalidades

## Orientación MIR

Este tema no se suele preguntar mucho en el MIR, pero es necesario para repasar conceptos básicos. Si a lo largo de la asignatura olvidas algún término, vuelve a él para revisarlo. Presta atención a las lesiones clínicas elementales y a los signos que son útiles para el diagnóstico.

## Preguntas MIR

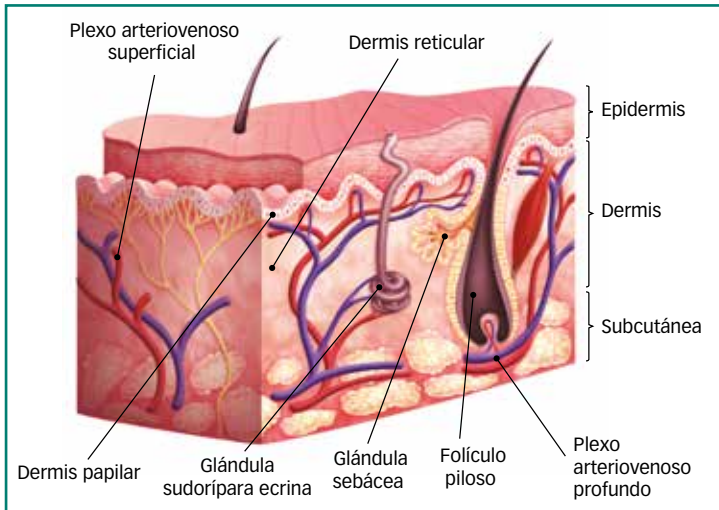
- ▶ MIR 22-23, 16; MIR 22-23, 206
- ▶ MIR 20-21, 4-AP
- ▶ MIR 18-19, 39-RM
- ▶ MIR 17-18, 41

## Conceptos clave

- La mácula no es una lesión palpable, la pápula sí.
- La púrpura senil produce máculas.
- La característica fundamental del habón es su evanescencia (menos de 24 horas).
- El nódulo se palpa mejor que se ve y es la lesión típica de las paniculitis.
- El signo de Darier es patognomónico de las mastocitosis.
- El fenómeno de patergia es típico de la enfermedad de Behçet, del pioderma gangrenoso y del síndrome de Sweet.
- Las lesiones secas se tratan con productos ricos en grasa (pomada y ungüentos).
- Las lesiones agudas y exudativas se tratan con fórmulas con gran proporción de agua (lociones y fomentos).
- El efecto secundario más frecuente de los corticoides es la atrofia cutánea.
- El uso fundamental de los antihistamínicos es por vía oral. Las formas tópicas deben evitarse.

## 1.1. Estructura y función de la piel

En la **Figura 1.1** se muestra la estructura microscópica de la piel normal.



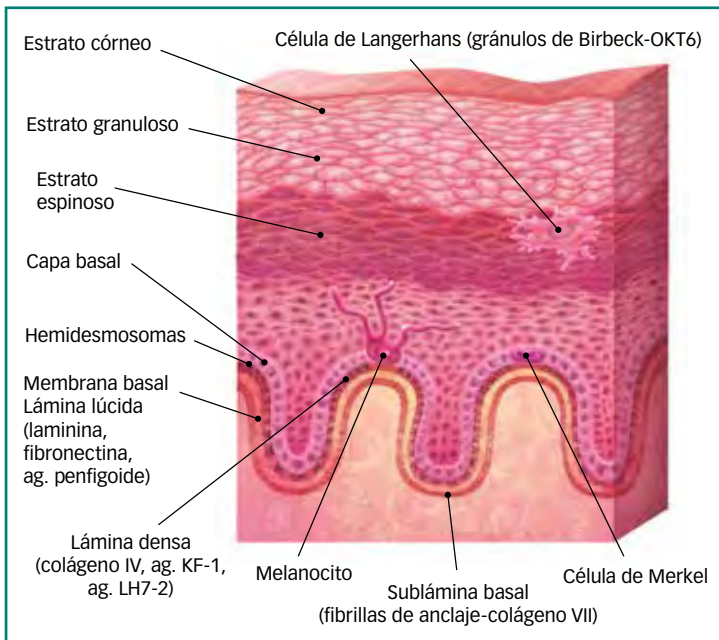
**Figura 1.1.** Estructura microscópica de la piel normal.

### ■ Estructura de la epidermis

La epidermis es un epitelio estratificado y avascular de origen ectodérmico. Se divide en los siguientes estratos (**Figura 1.2**):

- **Basal o germinativo.** Contiene queratinocitos basales, melanocitos y células de Merkel.
- **Espinoso.** Incluye queratinocitos unidos por puentes intercelulares (desmosomas).
- **Granuloso.** Consta de queratinocitos que contienen gránulos de queratohialina.
- **Lúcido.** Solo presente en palmas y plantas.
- **Córneo.** Incluye células muertas, queratinizadas y sin núcleo (corneocitos).

Los tipos de células que constituyen las distintas capas de la piel son los que se enumeran a continuación:



**Figura 1.2.** Estructura de la unión dermoepidérmica.

- **Queratinocitos (90%).** Son las células mayoritarias en la epidermis. Contienen las siguientes estructuras:
  - **Gránulos de queratohialina.** Están presentes en los queratinocitos del estado granuloso. Contienen filagrina, una proteína cuya función es agregar los filamentos de queratina, clave en el proceso de maduración epidérmica y, por tanto, en el mantenimiento de la barrera cutánea. Mutaciones en el gen de la filagrina se han identificado como causa de ictiosis vulgar y predisposición a dermatitis atópica.
  - **Corpúsculos de Odland o queratinosomas.** Se encuentran en los queratinocitos de los estratos granuloso y espinoso de la epidermis. Contienen lípidos y proteínas que serán vertidos al espacio intercelular para permitir la cohesión de los corneocitos y formar una barrera impermeable que evita la pérdida de agua.
- **Melanocitos (5-10%).** Se asientan en la capa basal en proporción 1:10 con los queratinocitos. Derivan de la cresta neural. Se relacionan con otras células mediante dendritas, por las que traspasan la melanina de los melanosomas (donde se sintetizan) a los queratinocitos. El color de la piel depende del tamaño y de la distribución de los melanosomas, no del número de melanocitos.
- **Células de Langerhans (2-5%).** Células dendríticas de origen mesodérmico localizadas en el estrato espinoso. También asientan en la mucosa oral, en la genital, en los ganglios y en el timo. Pertenecen al sistema mononuclear fagocítico y se originan en la médula ósea. Forman parte de la inmunidad celular, pues presentan antígenos a los linfocitos T. Al microscopio electrónico, se aprecian unas formaciones intracitoplasmáticas en forma de raqueta, denominadas gránulos de Birbeck, que son patognomónicas.
- **Células de Merkel (< 1%).** Son de origen neuroectodérmico. Se localizan en la capa basal y se cree que son receptoras táctiles. Al microscopio óptico, y con impregnación argéntica, se observa una formación discoide en su porción basal, denominada disco de Merkel.

### ■ Estructura de la dermis

La dermis se encuentra bajo la epidermis, separada por la membrana basal. Procede del mesodermo, y se divide en dermis papilar o superficial y dermis reticular o profunda. El mayor componente es el colágeno tipo I. Además, existen fibras elásticas, fibroblastos, mastocitos, histiocitos, vasos y terminaciones nerviosas. Algunas de estas fibras nerviosas forman los corpúsculos de Meissner en las papilas dérmicas, responsables del tacto, y los de Vater-Paccini en la dermis profunda, que responden a la presión.

En la dermis se encuentran los anejos cutáneos:

- **Folículos pilosos.** Se localizan en toda la superficie corporal, excepto en las palmas y en las plantas. El pelo tiene tres fases en su ciclo de crecimiento:
  - **Anágeno** (2-5 años). Fase de crecimiento.
  - **Catágeno** (2-5 semanas). Fase de involución.
  - **Telógeno** (2-5 meses). Fase de caída.

En condiciones normales, el 90% de los folículos pilosos se encuentra en la fase anágeno. En los efluvios telógenos muchos folículos entran en la fase telógeno y se produce una caída acentuada de pelo. Es frecuente tras el parto, por una infección o por estrés intenso.

El número y la distribución corporal de los folículos pilosos están condicionados por factores genéticos y hormonales. Al desarrollo exagerado de pelo en un individuo, no dependiente de alteraciones androgénicas, se le denomina hipertrichosis. El hirsutismo es un aumento de pelo en

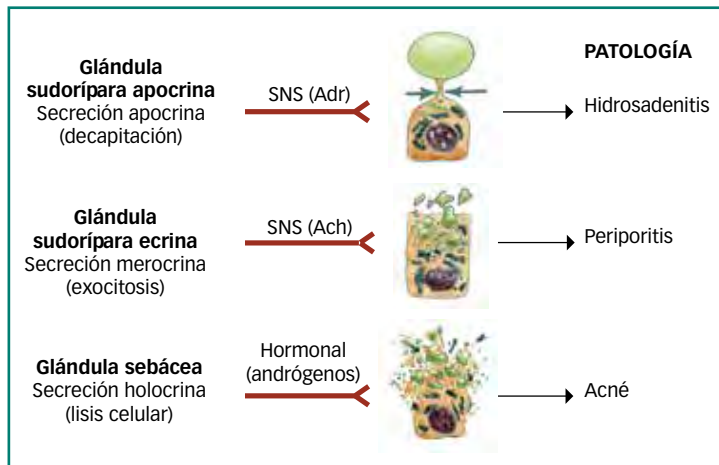




mujeres por exceso androgénico en localizaciones propias de varones (por lo que no es un término aplicable al varón).

El folículo se divide en tres **partes anatómicas**:

- **Infundíbulo o porción superior.** Se sitúa entre el orificio folicular y la desembocadura de la glándula sebácea.
- **Istmo o zona media.** Llega hasta la inserción del músculo erector del pelo.
- **Porción inferior o base**
- **Glándulas sudoríparas apocrinas.** Desembocan en el infundíbulo, por encima de donde lo hace la glándula sebácea. Abundan en la región anogenital, las axilas, las areolas y el vestíbulo nasal. Tienen secreción por decapitación o apocrina. Su desarrollo es hormonal y comienzan a funcionar después de la pubertad bajo el sistema nervioso autónomo (fibras adrenérgicas) (**Figura 1.3**).
- **Glándulas sudoríparas ecrinas.** Localizadas en casi todo el cuerpo, en especial en las palmas, las plantas y las axilas. Su secreción es merocrina (por exocitosis, sin pérdida celular) y se regula por el sistema nervioso autónomo (fibras colinérgicas) (**Figura 1.3**).
- **Glándulas sebáceas.** Desembocan en el infundíbulo del folículo piloso. Se distribuyen por toda la superficie corporal, excepto en las palmas y en las plantas. Su secreción es holocrina (toda la célula, con pérdida celular) y su control es hormonal (**Figura 1.3**).



**Figura 1.3.** Fisiología de las glándulas cutáneas.

## 1.2. Lesiones cutáneas elementales

A continuación, vamos a ver las lesiones cutáneas principales: **clínicas e histológicas**.

## ■ Lesiones clínicas

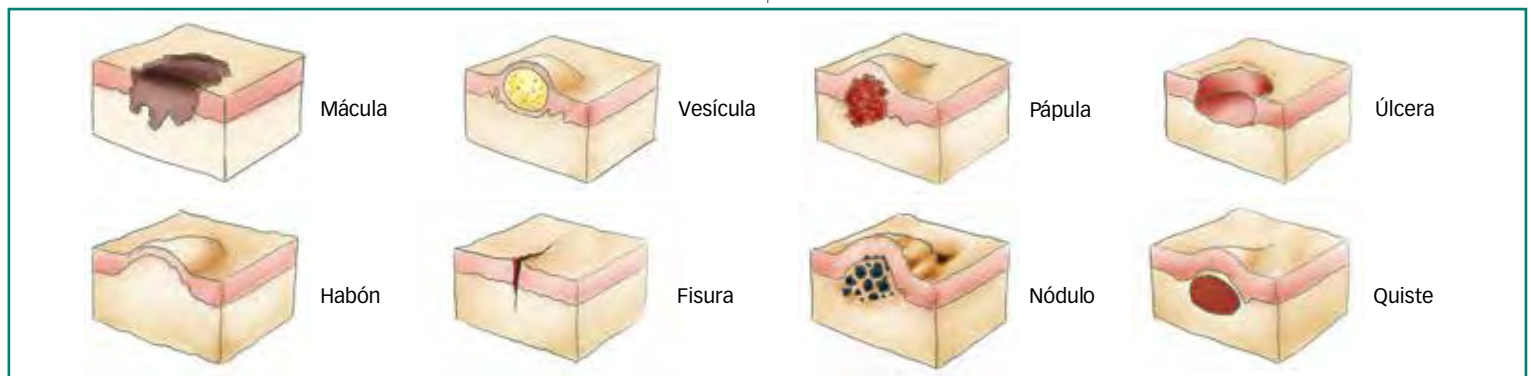
Las principales **lesiones cutáneas primarias** son las siguientes (**Figura 1.4**):

- **De contenido líquido:**
  - **Vesícula.** Formación elevada, menor de 0,5 cm.
  - **Ampolla.** Lesión igual o mayor de 0,5 cm.
  - **Flictena.** Ampolla de gran tamaño.
  - **Pústula.** Vesícula de contenido purulento.
  - **Quiste.** Lesión encapsulada de contenido líquido o semisólido.
- **De consistencia sólida:**
  - **Mácula.** Cambio de coloración de la piel sin relieve (no palpable). Cuando una mácula es de color rojo, se describe como eritematosa, y si no desaparece a la vitropresión, se denomina purpúrica (traduce la existencia de sangre extravasada). En el diagnóstico diferencial de las lesiones purpúricas se debe tener en cuenta la púrpura senil, que consiste en la aparición de máculas violáceas en zonas expuestas a traumatismos, como consecuencia de la fragilidad capilar. También producen púrpura las vasculitis leucocitoclásticas, que típicamente producen pápulas purpúricas palpables, pero no nódulos (**Figura 1.5**).



**Figura 1.5.** Púrpura palpable en una vasculitis por hipersensibilidad.

- **Pápula.** Elevación sólida pequeña, menor de 1 cm y circunscrita de la piel, que se resuelve sin dejar cicatriz. Si es igual o superior a 1 cm se denomina placa. Ambas son palpables, a diferencia de la mácula.
- **Habón.** Placa eritematoedematosa de origen dérmico y de evolución fugaz (desaparece en menos de 24 horas). Es característico de la urticaria.
- **Nódulo.** Lesión hipodérmica circunscrita, identificada por palpación y que puede o no hacer relieve ("se toca mejor que se ve"). Es la lesión típica de las paniculitis, como el eritema nudoso.



**Figura 1.4.** Lesiones cutáneas elementales.

- **Tubérculo.** Nódulo elevado, circunscrito, infiltrado, que cuando se resuelve suele dejar cicatriz.
- **Goma.** Inflamación granulomatosa que tiende a reblandecerse y a abrirse al exterior.

Las principales **lesiones clínicas secundarias** son las siguientes:

- **Destinadas a eliminarse:**
  - **Escama.** Lámina del estrato córneo que se desprende.
  - **Costra.** Secreción, exudado o hemorragia seca superpuesta a la piel.
  - **Escara.** Placa de tejido necrótico, negra y con límites netos.
- **Soluciones de continuidad:**
  - **Erosión.** Pérdida de sustancia epidérmica, que cura sin dejar cicatriz.
  - **Úlcera.** Pérdida de sustancia epidérmica y dérmica que deja cicatriz al curar.
  - **Excoriación.** Erosión secundaria al rascado.
  - **Fisura.** Hendidura lineal que llega a la dermis alta, habitualmente en zonas de hiperqueratosis o pliegues cutáneos.
- **Otras:**
  - **Esclerosis.** Induración de la piel con pérdida de su elasticidad, debida a fibrosis y a collagenización dérmica.
  - **Cicatriz.** Tejido fibroso que reemplaza a la piel normal.
  - **Liquenificación.** Engrosamiento de la epidermis con acentuación de los pliegues de la piel, secundaria al rascado crónico (**Figura 1.6**).
  - **Intertrigo.** Lesión cutánea situada en los pliegues.
  - **Telangiectasia.** Mácula arboriforme eritematosa secundaria a una dilatación permanente de un vaso cutáneo.
  - **Poiquilodermia.** Áreas hipopigmentadas e hiperpigmentadas con atrofia y telangiectasias. Es inespecífica y se traduce en la existencia de un daño cutáneo crónico.
  - **Eritrodermia.** Eritema y descamación generalizados que afectan a más del 90% de la superficie cutánea y suele cursar con afectación sistémica. Psoriasis, atopía, síndrome de Sézary y toxicodermias son las causas más frecuentes.



**Figura 1.6.** Liquenificación.

## Lesiones histológicas

Las lesiones histológicas de la piel son:

- **Hiperqueratosis.** Aumento de la capa córnea (verrugas, psoriasis).
- **Hipergranulosis.** Crecimiento de la capa granulosa.
- **Acantosis.** Aumento del estrato espinoso.
- **Acantólisis.** Ruptura de los puentes intercelulares del estrato espinoso (típica de los pénfigos).
- **Espongiosis.** Edema intercelular intraepidérmico (propia del eccema).

- **Balonización.** Edema intracelular (herpes).
- **Cuerpos de inclusión / células multinucleadas gigantes.** Típicas de las infecciones por virus **MIR 20-21, 4-AP**.
- **Paraqueratosis.** Presencia de núcleos en los corneocitos (típica de la psoriasis).
- **Disqueratosis.** Queratinización anómala de células individuales del estrato espinoso (típica de la enfermedad de Darier).
- **Papilomatosis.** Proyección de las papilas dérmicas por encima de la superficie de la piel (verruga vírica).
- **Granuloma.** Patrón de reacción inflamatoria crónica formada por macrófagos activados (histiocitos) **MIR 18-19, 39-RM**.

## 1.3. Exantemas

Un exantema (**Tabla 1.1**) es una erupción cutánea difusa de rápida aparición y de extensión, distribución y tipo de lesión elemental variables **MIR 22-23, 206**. Dentro de los exantemas generalizados, los más frecuentes son los infecciosos y los de origen farmacológico (toxicodermias). Suelen ser de tipo maculopapuloso y de patrón morbiliforme (**Figura 1.7**). Se los llama así porque recuerdan al que produce el virus del sarampión (*Morbillivirus*). Afectan de forma difusa a tronco, cara y, con frecuencia, zonas acrales. Gran cantidad de virus pueden producir un exantema de este tipo: adenovirus, enterovirus, virus de la gripe, primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), herpesvirus, etc. Datos que pueden orientar hacia el origen vírico serían la edad pediátrica o la presencia de fiebre (aunque estos no excluyen una causa farmacológica). Otras causas de exantema generalizado son la inmunológica y las enfermedades sistémicas (p. ej., el exantema de la enfermedad de Still).

### PRINCIPALES EXANTEMAS CON AFECTACIÓN PALMOPLANTAR

Exantemas virales  
Sífilis secundaria  
Fiebre botonosa mediterránea  
Exantemas medicamentosos (toxicodermias)  
Enfermedad por mordedura de rata  
Síndrome del *shock* tóxico estafilocócico

**Tabla 1.1.** Exantemas que suelen afectar a palmas y a plantas.

**MIR 22-23, 16**.



**Figura 1.7.** Exantema morbiliforme de origen vírico.





## 1.4. Signos útiles en el diagnóstico dermatológico

Los signos útiles en el diagnóstico dermatológico son:

- **Fenómeno isomórfico de Koebner.** Aparición de lesiones propias de una dermatosis en zonas de presión o traumatizadas. Típico de enfermedades eritematodescamativas (psoriasis, liquen plano (Figura 1.8), pitiriasis rubra pilaris, enfermedad de Darier), infecciosas (verrugas, *Molluscum*), vitíligo, xantomas, vasculitis, síndrome de Sweet...



**Figura 1.8.** Fenómeno de Koebner: liquen plano sobre cicatriz de laparotomía.

- **Signo de Darier.** Aparición de un habón (eritema, edema y prurito) tras el rascado de una lesión, debido a la degranulación mastocitaria. Es un signo patognomónico de las mastocitosis.
- **Fenómeno de patergia.** Consiste en una disrupción dermoepidérmica traumática (p. ej., un pinchazo) que produce una pústula en el lugar agredido. La diferencia con el fenómeno de Koebner es que este reproduce lesiones propias de la dermatosis en cuestión (placas de psoriasis, pápulas de liquen plano...), mientras que el de patergia ocasiona una pústula inespecífica. Es típico del pioderma gangrenoso, del síndrome de Sweet y de la enfermedad de Behçet.
- **Signo de Nikolsky.** La presión tangencial sobre la piel provoca un despegamiento cutáneo. Se produce en el pénfigo vulgar, en la necrólisis epidérmica tóxica, en el síndrome estafilocócico de la piel escaldada y en el impétigo ampolloso.
- **Dermatosis fotosensibles.** Brotan o se agravan con el sol. La fotosensibilidad se observa en el lupus eritematoso (LE), en algunas porfirias o en la enfermedad de Darier, entre otras (Tabla 1.2 y Figura 1.9).

| DERMATOSIS FOTOSENSIBLES    |                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Lupus eritematoso sistémico | Albinismo oculocutáneo               |
| Porfirias                   | Precancerosis (xeroderma pigmentoso) |
| Enfermedad de Darier        | Eccema fotoalérgico y fototoxias     |
| Rosácea                     | Pelagra                              |
|                             | Dermatomiositis                      |
|                             | Síndrome carcinoide                  |

**Tabla 1.2.** Dermatitis agravadas por el sol.



**Figura 1.9.** La radiación solar es un desencadenante conocido del lupus eritematoso (en la imagen, lesiones típicas de LE cutáneo subagudo).

*Recuerda*

- No confundir el signo de Darier con la enfermedad de Darier.

## 1.5. Terapéutica dermatológica

### ■ Bases para la formulación de tratamientos tópicos

Cada tipo de lesión y/o zona de la piel a tratar puede tener un vehículo más indicado que otro. Los vehículos se diferencian por la proporción entre agua y grasa.

Las lesiones crónicas suelen ser secas, por lo que conviene tratarlas con productos abundantes en grasa y con poca agua, como pomadas y ungüentos. En las lesiones agudas, que son exudativas y húmedas, se emplean fórmulas con gran proporción de agua y poca grasa (fomentos, lociones, pastas al agua). Entre ambos extremos se encuentran las lesiones subagudas, que se tratarían con cremas, en las que predomina el agua sobre el aceite. Las zonas pilosas se tratan con geles, espumas y lociones.

La **Tabla 1.3** resume las diferentes opciones en terapéutica dermatológica.

|                           |                    |                      |                                                               |
|---------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>LESIONES AGUDAS</b>    | Exudativas-húmedas | Fórmula acuosa       | Liciones<br>Fomentos<br>Pastas al agua<br>Soluciones y polvos |
| <b>LESIONES SUBAGUDAS</b> | Costras-secas      | Emulsión agua-aceite | Cremas<br>Leches                                              |
| <b>LESIONES CRÓNICAS</b>  | Costras-muy secas  | Emulsión aceite-agua | Pomadas<br>Ungüentos                                          |
| <b>ZONAS PILOSAS</b>      |                    |                      | Geles<br>Espumas<br>Liciones                                  |

**Tabla 1.3.** Elección de vehículos en terapéutica dermatológica.

## Corticoides tópicos

Producen efecto antiinflamatorio, inmunodepresor y vasoconstrictor. La hidrocortisona es de baja potencia, la betametasona de potencia media-alta y el clobetasol de potencia muy alta.

En zonas de piel fina (cara, pliegues) se prefieren de baja potencia, por tener estas áreas mayor absorción. En cambio, en zonas de piel gruesa (palmas y plantas, dermatosis liquenificadas) se tiende a usar los más potentes.

El principal efecto secundario de los corticoides tópicos es la atrofia cutánea y la aparición de estrías. Otros efectos adversos son la aparición de hipopigmentación, telangiectasias, hipertricosis, dermatitis perioral, acné esteroideo y retraso en la cicatrización de las heridas.

No es raro observar rebrotes tras suspender un tratamiento crónico con corticoides (efecto rebote). Su absorción sistémica puede conducir a un síndrome de Cushing.

## Inmunomoduladores tópicos

Los inmunomoduladores tópicos son agentes que regulan la respuesta inmunitaria local de la piel. Se utilizan como alternativa a los corticoides tópicos (los inmunomoduladores se emplean con más frecuencia) en numerosas dermatosis mediadas inmunológicamente (psoriasis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia *areata*, collagenopatías), así como en patología tumoral benigna y maligna.

Un grupo importante es el de los inhibidores tópicos de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus). Poseen actividad antiinflamatoria equivalente a un corticoide tópico de potencia media. Su efecto adverso más frecuente es la irritación o sensación de quemazón. Están aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica leve-moderada, aunque se utilizan también en otras patologías inflamatorias como ahorradores de corticoides.

Otro fármaco inmunomodulador utilizado ampliamente en Dermatología es la crema de imiquimod. Estimula la inmunidad innata y la adquirida, y tiene actividad antivírica y antitumoral. Se utiliza para el tratamiento de verrugas genitales (condilomas), queratosis actínicas, carcinoma basocelular superficial y otras patologías.

## Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A. Son queratolíticos, regulan la diferenciación de los queratinocitos y producen atrofia de las glándulas sebáceas. Tópicamente pueden emplearse en el acné leve-moderado. Por vía oral se emplean principalmente para el acné (isotretinoína) y la psoriasis (acitretino). Se han utilizado también en lesiones precancerosas y en ciertos tumores cutáneos (p. ej., el bexaroteno para el tratamiento de la micosis fungoide).

Entre sus efectos secundarios destacan la xerosis (sequedad cutánea), la queratitis descamativa (complicaciones constantes) y la teratogenia (es el más grave) ▶ **MIR 17-18, 41**.

Pueden causar fotosensibilidad, efecto que comparten con las tetraciclinas. Además, es posible que aumenten el colesterol y los triglicéridos, recomendándose la vigilancia del perfil lipídico de los pacientes en tratamiento con estos fármacos. Pueden ser hepatotóxicos y producir calcificaciones osteoligamentosas.

### Recordar

- Xerosis y queratitis (constantes).
- Alteración metabólica (colesterol, triglicéridos, ácido úrico...).
- Hepatotoxicidad.
- Fotosensibilidad.
- Teratogenia.
- Hipertensión intracraneal, calcificaciones...
- NO combinar retinoides orales con tetraciclinas orales por riesgo de hipertensión craneal.

## Antihistamínicos

Los antihistamínicos deben emplearse por vía oral; los preparados tópicos son desaconsejables puesto que pueden producir fotosensibilidad y dermatitis de contacto irritativa. Todos son anti-H<sub>1</sub>.

- **Clásicos.** Atraviesan la barrera hematoencefálica y producen somnolencia y efectos anticolinérgicos (p. ej., hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina...).
- **Antihistamínicos de nueva generación.** Carecen de los efectos citados en los clásicos: cetirizina, bilastina, fexofenadina, loratadina, ebastina, entre otros.

## Terapéutica física

La terapia puede ser con:

- **Láser.** Es una luz coherente con una longitud de onda determinada. Se emplea para el tratamiento de lesiones vasculares (láser de colorante pulsado), cirugía dermatológica y tratamiento de algunas lesiones epidérmicas (láser de dióxido de carbono [CO<sub>2</sub>]).
- **Cirugía de Mohs.** Microcirugía de lesiones tumorales en la que se pretende extirpar la mínima cantidad de tejido sano posible y analizar la

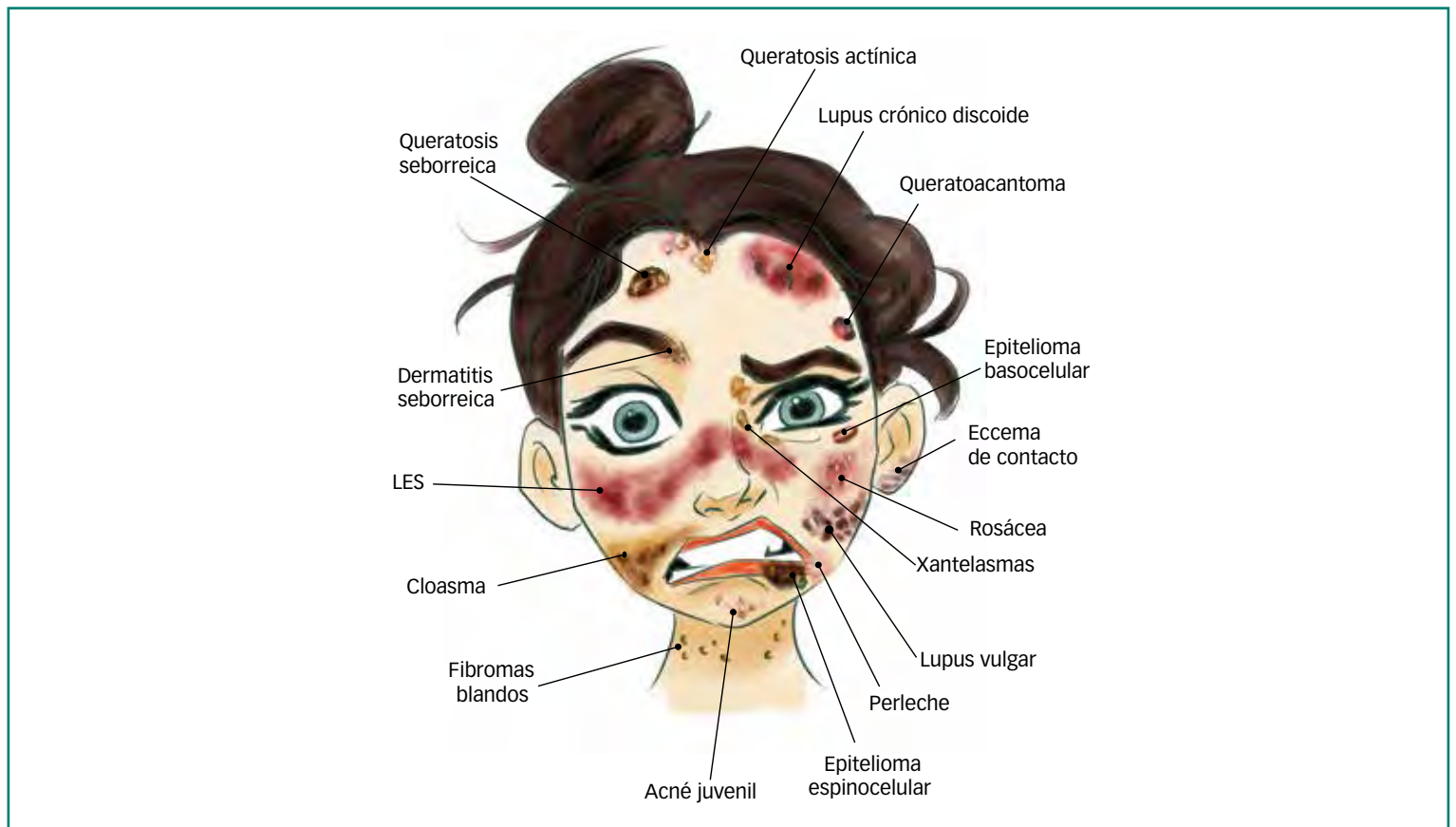


totalidad de la pieza quirúrgica. Para ello se realizan biopsias intraoperatorias hasta confirmar la existencia de márgenes quirúrgicos libres de tumor. Está indicada en zonas donde sea importante preservar el máximo de tejido sano (p. ej., canto interno del ojo).

- **Radioterapia.** Indicada en carcinomas basocelulares de difícil abordaje. También puede emplearse en el sarcoma de Kaposi y en la micosis fungoide.
- **Fototerapia.** Se realiza con radiaciones ultravioletas A y B, con o sin ingesta previa de psoralenos (interfieren en la síntesis de ADN y refuerzan los efectos de la fototerapia). En general tienen efecto inmunodepresor (y, por tanto, antiinflamatorio). Se emplean en múltiples patologías, como la psoriasis, el eccema atópico, y los primeros estadios de la micosis fungoide, entre otros.

- **Terapia fotodinámica.** Se basa en la fotooxidación de materiales biológicos inducida por un fotosensibilizante. Se utiliza para el tratamiento de lesiones malignas y premalignas (queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular), pero también para patologías inflamatorias. Consiste en aplicar un fotosensibilizante tópico sobre la zona y dejar incubando durante varias horas. Posteriormente, se aplica luz con una determinada longitud de onda. Esto induce la formación de radicales libres, que ocasionará la muerte celular. La selectividad de la terapia fotodinámica se basa en que las células tumorales o alteradas tienen mayor capacidad para captar el agente fotosensibilizante.

En la **Figura 1.10** se presenta la localización de algunas enfermedades cutáneas en la cara.



**Figura 1.10.** Localización de algunas enfermedades cutáneas en la cara.

## Casos clínicos

¿Cuál de las siguientes entidades NO produce un exantema que afecta característicamente a palmas y a plantas?

- 1) Roséola sifilítica.
- 2) Fiebre botonosa mediterránea.
- 3) Pitiriasis rosada.
- 4) Algunos exantemas virales como el sarampión.

RC: 3

Con respecto al concepto clínico de eritrodermia, señalar la opción incorrecta:

- 1) Clínicamente se define como eritema y descamación generalizados que afectan a más del 90% de la superficie corporal.
- 2) Las causas más frecuentes de eritrodermia en el paciente adulto son: psoriasis, dermatitis atópica, linfoma cutáneo de célula T y reacciones medicamentosas (toxicodermia).
- 3) Se puede acompañar de linfadenopatías generalizadas en la mitad de los pacientes.
- 4) A pesar de lo llamativo del cuadro, es un proceso exclusivamente cutáneo y sin repercusión sistémica.

RC: 4



# Infecciones víricas

## Orientación MIR

Tema complejo y rico en detalles. Hay que aprender, sobre todo, los rasgos que permiten identificar las enfermedades.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 4; MIR 23-24, 168-IF
- ▶ MIR 22-23, 11
- ▶ MIR 20-21, 4
- ▶ MIR 19-20, 60
- ▶ MIR 18-19, 11; MIR 18-19, 12
- ▶ MIR 16-17, 110

## Conceptos clave

- La presencia de vesículas agrupadas sobre base eritematosa debe sugerir infección herpética.
- La causa más frecuente de úlcera genital, después de la traumática, es el herpes genital.
- El herpes zóster afecta sobre todo a personas de edad avanzada y a inmunodeprimidos.
- Ante una pápula umbilicada, hay que pensar en molusco contagioso.
- El molusco contagioso está producido por un poxvirus y, en los adultos en la zona genital, se considera una infección de transmisión sexual.
- La enfermedad de transmisión sexual más frecuente es el condiloma acuminado (verruca genital).



## 2.1. Herpes virus

Se trata de virus ADN. Se caracterizan porque, después de la infección primaria, entran en un período de latencia en el hospedador y pueden producir recidivas clínicas a lo largo de la vida.

### ■ Virus herpes simple

Existen dos tipos de virus herpes simple (VHS):

- **VHS tipo I.** Responsable de la mayoría de los herpes extragenitales. No obstante, en las últimas décadas existe una incidencia creciente de herpes genital producido por VHS-I.
- **VHS tipo II.** Causante del herpes genital y de un pequeño porcentaje de los extragenitales.

El contagio se produce por contacto directo. Tras la primoinfección, el virus queda acantonado en la porción sensitiva de los ganglios craneales o espinales (estado de latencia). La reactivación puede causar liberación asintomática del virus (que facilita el contagio a otras personas) o bien recidivas clínicas sintomáticas. La gravedad es mayor en inmunodeprimidos.

### Clínica

La clínica característica del herpes son vesículas agrupadas dolorosas sobre base eritematosa. Existen las siguientes formas clínicas:

- **Herpes simple orofacial.** Es la forma más frecuente de infección por herpes. La mayoría de primoinfecciones son asintomáticas, solo un 5% se manifiesta en forma de gingivoestomatitis herpética, siendo más frecuente en la primera infancia y caracterizada por vesículas y úlceras orales dolorosas, junto con adenopatías cervicales, fiebre y malestar general (Figura 2.1). En las recidivas la clínica es más leve, con vesículas más agrupadas. Algunos factores facilitan las reactivaciones, como traumatismos, luz solar, infecciones, fiebre, estrés, menstruación...



Figura 2.1. Herpes simple orofacial.

- **Herpes simple genital.** Es la causa más frecuente de úlceras genitales después de las traumáticas. La primoinfección, cuando es sintomática, aparece entre los 3-14 días del contacto sexual. Produce úlceras agrupadas sobre una base eritematosa (que pueden tener un borde geográfico) y acompañadas de adenopatías inguinales dolorosas (Figura 2.2). Las recurrencias son menos graves que la primoinfección y son más frecuentes cuando el herpes genital está causado por VHS tipo II.



Figura 2.2. Herpes simple genital.

- **Otras formas clínicas cutáneas.** Entre ellas, encontramos el herpes *gladiatorum*, el panadizo herpético o la foliculitis por herpes simple.
- **Herpes neonatal.** Se debe al contagio intraparto del VHS-II (o, menos frecuentemente, VHS-I). Se manifiesta con deterioro del estado general, clínica neurológica y cutánea (vesículas, ampollas y úlceras en tronco y cuero cabelludo).
- **Otras formas clínicas extracutáneas.** Como queratoconjuntivitis herpética, encefalitis o proctitis.

### Complicaciones

Algunas de las complicaciones de las infecciones por VHS son:

- **Eccema herpético o erupción variceliforme de Kaposi.** Diseminación de la infección herpética sobre una dermatosis de base que altere la barrera cutánea (sobre todo, dermatitis atópica).
- **Eritema exudativo multiforme *minor/major*.** El desencadenante más frecuente es una infección previa por herpes simple (orofacial o genital). Se caracteriza por lesiones maculopapulosas o urticariales, incluyendo las clásicas "dianas" (Figura 2.3) o lesiones en "escarapela", distribuidas preferentemente por la zona distal de las extremidades (dorso de manos, palmas, pies, codos y rodillas). Puede afectar a la mucosa oral o genital.



Figura 2.3. Eritema exudativo multiforme (típicas lesiones en "diana").

### Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, por lo que no es necesaria ninguna prueba complementaria. El método de confirmación más sensible es la PCR. La extensión de un frotis de las lesiones (citodiagnóstico de Tzanck) y las biopsias permiten ver células multinucleadas e inclusiones intranucleares (inclusiones de Cowdry tipo A) ► MIR 20-21, 4.





## Tratamiento

Las formas leves no precisan tratamiento específico, solo sintomático (fomentos, antisépticos o antibióticos tópicos y analgesia). El tratamiento antivírico se administrará en los siguientes casos:

- **Primoinfección:** se trata siempre.
- **Reactivación:** solo si cumple alguno de los siguientes criterios:
  - Recidivas graves o frecuentes (si afectan a la calidad de vida).
  - Complicaciones (eritema multiforme, eccema herpético).
  - Inmunodeprimidos.

El fármaco de elección es aciclovir y sus derivados (valaciclovir, famciclovir) por vía oral. Los antivíricos tópicos no han demostrado ser útiles, favorecen la maceración de las lesiones (y, por tanto, la sobreinfección) y es frecuente que ocasionen dermatitis de contacto alérgica por hipersensibilidad.

## ■ Virus varicela zóster

La primoinfección da lugar a una varicela (véase el manual de Pediatría). Tras la varicela, el virus queda acantonado en la porción sensitiva de los ganglios neurales y, cuando recidiva, da lugar al herpes zóster:

- **Varicela.** Tras 15 días de incubación aparece fiebre, cefalea, prurito y lesiones polimorfas en distintos estadios: máculas, pápulas, vesículas (**Figura 2.4**), úlceras y costras (imagen “en cielo estrellado”). Es característica la afectación de las mucosas (úlceras) y del cuero cabelludo. La manipulación puede producir cicatrices. La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana de las lesiones. Un 20% de los adultos presenta neumonía varicelosa demostrable radiológicamente, pero solo produce clínica en un 4% de los casos.



**Figura 2.4.** Vesículas típicas en paciente con varicela.

*Recuerda*

- La varicela produce prurito; la mayoría de las erupciones exantemáticas no lo hacen.

- **Herpes zóster.** El más usual es el torácico (**Figura 2.5**). No suele aparecer más de una vez en la vida. La incidencia y la gravedad del cuadro aumentan con la edad y en los estados de inmunodepresión. Generalmente acontece por encima de los 50 años.

La reactivación del virus varicela zóster (VVZ) puede ser espontánea o precipitada por inmunosupresión ► **MIR 18-19, 12**, estrés psíquico, fiebre, radioterapia o daño tisular. Las lesiones cutáneas se suelen preceder de síntomas prodrómicos como dolor, picor o hiperestesia local. Se caracteriza por vesículas sobre base eritematosa con distribución metamérica unilateral.

La complicación más común es la neuralgia postherpética, más frecuente en ancianos, y que puede requerir tratamiento con antiepilépticos (gabapentina) o antidepressivos tricíclicos.



**Figura 2.5.** Herpes zóster.

## Formas clínicas especiales

Son formas clínicas especiales las siguientes:

- **Síndrome de Ramsay-Hunt.** Afectación del ganglio geniculado del nervio facial. Produce vesículas en el pabellón auricular, en el conducto auditivo externo, lengua y paladar duro, y parálisis facial ipsilateral. Si se afecta el VIII par craneal, puede asociar hipoacusia y vértigo.
- **Afectación del oftálmico.** Puede producir queratitis grave y requiere derivación urgente a un oftalmólogo (se debe sospechar en pacientes que presenten lesiones herpéticas en la punta de la nariz, lo que se denomina signo de Hutchinson).
- **Herpes zóster diseminado.** Se define como la aparición de más de 20 vesículas fuera del dermatoma o dermatomas afectados y/o afectación visceral). Es propio de inmunodeprimidos.

*Recuerda*

- La afectación de la punta nasal hace necesario un examen oftalmológico, porque la inerva el mismo nervio que a la córnea (nervio nasociliar de la primera rama del trigémino).

## Tratamiento

El tratamiento antivírico se administrará en los siguientes casos:

- **Primoinfección (varicela):** se tratará si cumple alguno de los siguientes criterios:
  - **Adultos.** En cambio, la varicela en la infancia se suele tratar de forma sintomática (analgesia, antihistamínicos y antisépticos o antibióticos tópicos para evitar la sobreinfección de las lesiones) ► **MIR 23-24, 168-IF.**
  - **Inmunodeprimidos.**
- **Reactivación (zóster):** se trata siempre. En general, lo trataremos de forma ambulatoria, aunque en casos graves (inmunodeprimidos o formas graves como el zóster diseminado) puede ser necesario ingreso y tratamiento intravenoso.

El tratamiento antiviral se debe iniciar lo antes posible, idealmente en las primeras 72 horas desde el inicio de los síntomas. Los fármacos empleados son el aciclovir y sus derivados (valaciclovir y famciclovir) durante 7 días, que disminuyen la duración e intensidad de los síntomas, así como la incidencia de neuralgia posherpética. Los pacientes con insuficiencia renal precisan ajuste de dosis, ya que el aciclovir es nefrotóxico; en estos pacientes se puede emplear brivudina, que está contraindicada en pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo o derivados y en pacientes inmunodeprimidos.

Existe una vacuna para la varicela de virus vivos atenuados, administrada en dos dosis e incluida en el calendario vacunal infantil a partir de los 12-15 meses. Existen dos tipos de vacunas frente al herpes zóster: una de virus atenuados (similar a la de la varicela, pero con mayor concentración de viriones) y otra de subunidades. Se recomienda la vacunación con la vacuna de subunidades (compuesta por la glucoproteína HZ/Su) en pacientes de riesgo: trasplantados o en espera de trasplante, VIH, tratamiento con anti-JAK (Janus quinasas).

## 2.2. Enterovirus

Los enterovirus producen cuadros exantemáticos inespecíficos con gran frecuencia, especialmente los virus *Echo* y *Coxsackie* (Tabla 2.1). A veces, estos exantemas pueden aparecer acompañados de otras manifestaciones infecciosas, como una pericarditis.

| ENFERMEDAD               | DATO TÍPICO                                                                                                | ETIOLOGÍA                                           |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Herpes                   | Vesículas agrupadas sobre base eritematosa por toda la mucosa oral (incluido encías-labios)                | VHS-I extragenital<br>VHS-II genital                |
| Enfermedad mano-pie-boca | Vesículas no agrupadas en mano, pie, boca y región anogenital                                              | Virus <i>Coxsackie</i>                              |
| Herpangina               | Vesículas agrupadas en parte posterior de la boca: pilares amigdalinos y paladar blando (NO encías-labios) | Virus <i>Coxsackie</i><br>¡No confundir con herpes! |

Tabla 2.1. Lesiones vesiculosas en la mucosa oral.

*Recuerda*

- El virus *Coxsackie B* es la causa más frecuente de pericarditis vírica.

Los enterovirus producen característicamente lesiones en la mucosa oral (vesículas que evolucionan rápidamente a úlceras, por lo que los solemos ver como lesiones aftoides):

- **Enfermedad mano-pie-boca o glosopeda.** Aparecen vesículas en las localizaciones citadas. Causada por *Coxsackie A*, en especial el A16.
- **Herpangina.** Producida por *Coxsackie A*. Aparece fiebre alta y úlceras en faringe, amígdalas y paladar blando (no afecta a las encías ni a los labios, como sí ocurre en la gingivostomatitis herpética).

*Recuerda*

- La herpangina afecta a la región faringoamigdal y la gingivostomatitis herpética a toda la boca (incluidos labios y encías).

## 2.3. Poxvirus

### ■ Molusco contagioso

El molusco contagioso (*Molluscum contagiosum*) se manifiesta en forma de pápulas rosadas cupuliformes y umbilicadas (Figura 2.6) ► **MIR 22-23, 11; MIR 16-17, 110**. Es muy frecuente en la edad infantil, siendo mucho más raro en la edad adulta. Se transmite por contacto directo piel con piel, aunque también se ha descrito la transmisión por fómites y por el baño en piscinas. Cuando afecta a la zona genital en individuos sexualmente activos, se considera una infección de transmisión sexual. En cambio, la afectación genital en niños se suele deber a autoinoculación por rascado y no al contacto sexual ► **MIR 19-20, 60; MIR 18-19, 11**.



Figura 2.6. *Molluscum contagiosum*.

En niños sanos, podemos optar por la abstención terapéutica, ya que se resuelve espontáneamente. Sin embargo, al final se trata muchas veces para evitar contagios y calmar la ansiedad de niños y padres. En adultos (donde se considera una ETS) e inmunodeprimidos sí que está recomendado iniciar tratamiento. Entre los tratamientos que podemos emplear se encuentran el curetaje (evitarlo en inmunodeprimidos por el alto riesgo de sobreinfección de las lesiones), la crioterapia, podofilotoxina, KOH, etc.



## 2.4. Papovavirus

### ■ Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) (Figura 2.7) puede producir diferentes tipos de lesiones cutáneas: verrugas vulgares o papilomas, verrugas palmoplantares, verrugas planas, verrugas del carnívero ▶ MIR 23-24, 4. En mucosas, el VPH produce condilomas acuminados o verrugas anogenitales (que son la enfermedad de transmisión sexual más frecuente), tumor de Buschke-Löwenstein (condilomas acuminados gigantes en forma de coliflor) y neoplasias intraepiteliales de alto grado.

Muchas de estas lesiones desaparecen espontáneamente. Podemos optar por tratamiento quirúrgico o médico. El tratamiento quirúrgico se basa en la destrucción física de las células infectadas por el virus (crioterapia, láser, electrocoagulación, escisión). El tratamiento médico puede ser destructivo (con fármacos tópicos que destruyen directamente el tejido, como la podofilotoxina, el tricloroacético o el 5-FU) o inmunomediado (con fármacos que estimulan la respuesta inmune del huésped para luchar contra el VPH, como el imiquimod o el interferón).

Está recomendada la vacunación que incluya los serotipos de alto riesgo (16, 18) para la prevención de lesiones anogenitales premalignas, cáncer de cérvix y ano:

- **A partir de los 12 años** con 2 dosis. En caso de que se inicie la vacunación a partir de los 14 años, se administrarán 3 dosis.
- **En condiciones de riesgo.** Tanto hombres como mujeres, deberán vacunarse con 3 dosis si cumplen alguna de las condiciones de riesgo: mujeres que han tenido cirugía de cérvix, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, VIH, prostitución, síndrome WHIM.



**Figura 2.7.** Manifestaciones del virus del papiloma humano. (A) Verrugas en paciente con VIH. (B) Condilomas acuminados.

## Casos clínicos

Acude a su consulta una paciente mujer de 23 años por la aparición, hace 2 días, de lesiones cutáneas ligeramente dolorosas en el labio superior. A la exploración presenta pequeñas vesículas y costras sobre una base eritematosa. Indicar cuál sería el tratamiento más adecuado:

- 1) Corticoide tópico.
- 2) Aciclovir tópico.
- 3) Aciclovir oral.
- 4) Fomentos de sulfato de zinc y crema de ácido fusídico.

RC: 4

Un paciente de 52 años inicia tratamiento con un primer ciclo de quimioterapia por un adenocarcinoma de recto. Dos semanas después comienza con sensación de quemazón y grupos de vesículas agrupadas sobre base eritematosa en reborde costal y región infraescapular del lado derecho. Indicar cuál sería su actitud:

- 1) Tratamiento sintomático con paracetamol y crema antibiótica.
- 2) Ingreso hospitalario, tratamiento con famciclovir oral y curas tópicas.
- 3) Tratamiento ambulatorio con valaciclovir oral 1 g cada 8 horas.
- 4) Ingreso hospitalario y tratamiento con aciclovir intravenoso a 10 mg/kg y día.

RC: 4



# 03 Infecciones micóticas

## Orientación MIR

Tema breve en el que con conocer los aspectos fundamentales de cada entidad es suficiente. Hay que fijarse bien en las fotos de los distintos tipos de tiñas y no olvidar entidades tan frecuentes como el intertrigo candidiásico y la candidiasis mucocutánea.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 205
- ▶ MIR 15-16, 50-IF
- ▶ MIR 13-14, 216-IF

## Conceptos clave

- La pitiriasis versicolor aparece en pieles grasas, produciendo descamación y alterando el color de la piel.
- La *tinea corporis* produce típicamente lesiones circinadas circulares (de ahí el nombre de "herpes circinado").
- La tiña y el eccema pueden parecerse (prurito, descamación...). No se deben confundir, puesto que si se trata una tiña con corticoides, empeorará.
- Un intertrigo con pústulas satélite debe hacer pensar en *Candida*.
- Ante un pinchazo con un rosal, hay que pensar en una posible esporotricosis.



### 3.1. Pitiriasis versicolor

Se trata de una infección crónica de la piel causada por diversas especies de levaduras del género *Malassezia*, entre ellas *M. globosa* y *M. furfur*. Afecta, sobre todo, a pacientes jóvenes (15-45 años), siendo rara en la infancia y en la vejez. Se relaciona con el calor, la humedad y la hipersecreción sebácea. Se caracteriza por la aparición de máculas hipercrómicas o hipocrómicas que descaman al rascado (signo de la uñada), si la infección está activa. Suelen aparecer en la región centrotorácica y en la espalda, es decir, en zonas seboreicas (Figura 3.1). Las recidivas son habituales, pese al tratamiento.



Figura 3.1. Pitiriasis versicolor.

El diagnóstico es habitualmente clínico. Para ello sirven de apoyo:

- **Luz de Wood.** Fluorescencia amarillo-anaranjada.
- **Examen con hidróxido potásico (KOH).** Se aprecian filamentos y elementos redondos (imagen en “espagueti y albóndigas”).

El tratamiento se lleva a cabo de forma tópica con azoles o sulfuro de selenio y, en casos extensos o en inmunodeprimidos, se emplea la vía oral. El diagnóstico diferencial incluye la pitiriasis rosada, la pitiriasis alba y los eccemas.

### 3.2. Dermatofitosis o tiñas

Las dermatofitosis afectan a la piel y a las estructuras queratinizadas como pelos y uñas (no lo hacen a las mucosas). El diagnóstico se realiza clínicamente y mediante el cultivo, siendo la fluorescencia con la luz de Wood normalmente negativa. El dermatofito más frecuente, en general, es *Trichophyton rubrum*.

#### ■ Tiñas no inflamatorias

No producen alopecia cicatricial irreversible. Se tratan con derivados azólicos o terbinafina.

- **Tiña del cuero cabelludo (tinea capitis o tinea tonsurans).** Propia de la infancia; cursa como placas alopécicas con pelos rotos y descamación grisácea. No debe confundirse con una dermatitis seboreica ni una psoriasis del cuero cabelludo.

- **Tiña del cuerpo (herpes circinado o tinea corporis).** Placa única o múltiples eritematodescamativas circinadas (con los bordes más activos y sobrelevados) normalmente pruriginosas (Figura 3.2A). Crece de forma excéntrica.
- **Tiña de los pies (tinea pedis).** La más frecuente es el “pie de atleta”, con descamación en los espacios interdigitales. Otra forma es la afectación plantar.
- **Tiña incógnito secundaria.** Tiña tratada erróneamente con corticoides que dificulta el diagnóstico al modificar la lesión, tratamiento con esteroides tópicos (Figura 3.2B).
- **Tiña inguinal (tinea cruris o eccema marginado de hebra).** Placas eritematodescamativas de bordes más activos (Figura 3.2C).
- **Tiña ungueal.** Hiperqueratosis subungueal con onicólisis, sin perionixis (Figura 3.2D).



Figura 3.2. Tiñas no inflamatorias. (A) Herpes circinado (*tinea corporis*). (B) Tiña incógnito secundaria. (C) Tiña inguinal (*tinea cruris*). (D) Tiña ungueal.

#### ■ Tiñas inflamatorias

Suelen deberse a hongos de reservorio animal (zoofílicos). Son lesiones muy inflamatorias que tienden a dejar alopecias cicatriciales. Se tratan con azólicos o terbinafina sistémicos.

- **Querion de Celso.** Se localiza en el cuero cabelludo. Consiste en una placa eritematoedematosa y exudativa con pústulas. Al ejercer presión, supura pus a través de los folículos (“signo de la espumadera”) (Figura 3.3).



Figura 3.3. Tiñas inflamatorias: querion de Celso.

- **Favus.** También afecta al cuero cabelludo. Cursa con pústulas foli-culares que, al secarse, se deprimen adoptando forma de cazoleta (cazoleta fávica) (**Figura 3.4**). Posteriormente, se cubren de cos-tras amarillentas (escútlulas). El agente etiológico es *Trichophyton schoenleinii*.



**Figura 3.4.** Tiñas inflamatorias: favus.

- **Granuloma tricofítico de Majocchi.** Afecta a piel con pocos folículos pilosos. Es típico de las piernas tras las depilaciones.
- **Tiña de la barba.** Recuerda a una foliculitis, con pústulas y nódulos eritematosos.

### 3.3. Candidiasis

El agente causal más común es *Candida albicans*. Normalmente, es sapro-fita aunque, en ciertas condiciones, puede convertirse en patógena ( inmu-nodepresión, humedad, antibioterapia, embarazo, anticonceptivos...).

#### ■ Clínica

Destacan las siguientes formas clínicas:

- **Intertrigo.** Placa eritematosa en los pliegues cutáneos. Son típicas las fisuras y la atrofia en el fondo del pliegue y las lesiones satélite perifé-ricas (pápulas y/o pústulas).
- **Afectación mucosa.** Puede producir cuadros muy diversos como vulvo-vaginitis, glositis, queilitis... En los inmunodeprimidos y en los lactantes es frecuente el muguet oral, consistente en pápulas blanquecinas en la región anterior de la mucosa oral. En el caso de la balanitis candidiá-sica, es característica la presencia de erosiones puntiformes y pústulas en el glande y el surco balanoprepucial. Su aparición es frecuente tras la práctica de relaciones sexuales o tras la toma de antibióticos orales  
► MIR 13-14, 216-IF.
- **Ungueal.** Pueden asociar inflamación periungueal (perionixis) y afectación inicial proximal, lo que la diferencia de las tiñas ungueales (**Figura 3.5**).
- **Erosio interdigitalis blastomicética.** Afecta a los pliegues interdigita-les de las manos por maceración crónica (humedad, lavado frecuente de las manos) (**Figura 3.6**).
- **Foliculitis candidiásica.** Frecuente en heroínómanos por vía parenteral (UDVP). Aparecen pústulas en el cuero cabelludo y en la barba y pue-den acompañarse de afectación condrocotal, endoftalmitis y malestar general o fiebre.



**Figura 3.5.** Candidiasis: formas clínicas. Candidiasis ungueal.

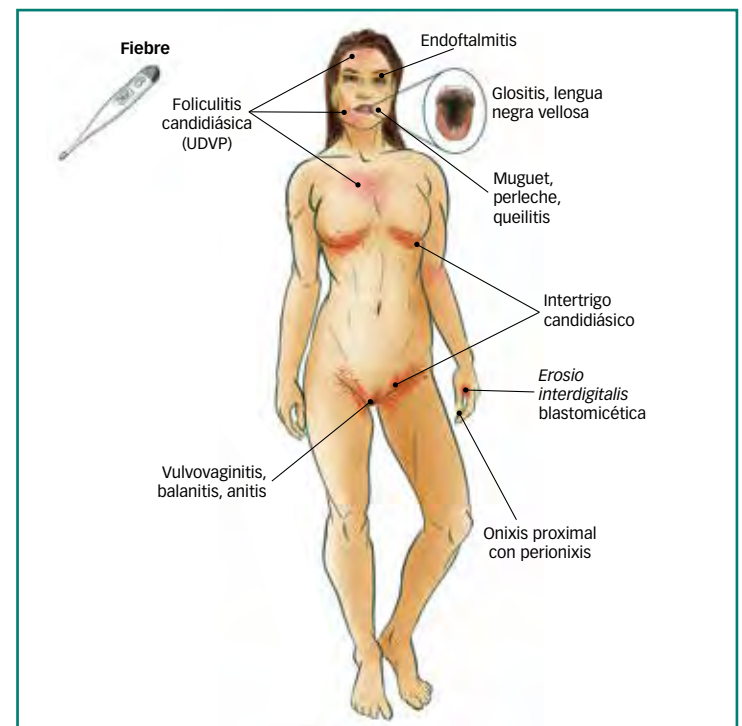


**Figura 3.6.** Candidiasis: formas clínicas. *Erosio interdigitalis blastomicética*.

#### Recuerda

- Casi el 100% de los pacientes con VIH padecen muguet a lo largo de su enfermedad.

La **Figura 3.7** recoge la localización de las diferentes formas clínicas de candidiasis.



**Figura 3.7.** Localización de las diferentes formas clínicas de candidiasis.

#### ■ Diagnóstico

El diagnóstico de las candidiasis es clínico o se realiza mediante cultivo. El microscopio óptico revela una morfología característica.

### 3.4. Esporotricosis

La esporotricosis **MIR 15-16, 50-IF** está producida por el *Sporothrix schenckii*, un hongo que se encuentra en maderas y vegetales con espinas (es típico el pinchazo con un rosal). Tras este pinchazo, se produce un nódulo que se ulcera. El hongo se disemina por la vía linfática, apareciendo una linfangitis (una cadena de nódulos a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos). En inmunodeprimidos, puede producir cuadros más graves. Se trata con imidazoles (itraconazol), terbinafina o yoduro potásico.

### 3.5. Tratamiento de las micosis cutáneas

Las micosis pueden tratarse por vía tópica o sistémica. Se prefiere el tratamiento sistémico en caso de:

- Lesiones numerosas.
- Afectación del cuero cabelludo.
- Afectación ungueal: si afecta la matriz ungueal, > 3-4 uñas, > 50% de la lámina ungueal, presenta micetoma o es resistente al tratamiento tópico.
- Tiñas inflamatorias.

El tratamiento oral de elección en las dermatofitosis es la terbinafina y, en casos resistentes, se pueden emplear imidazólicos como el itraconazol. En las onicomicosis, el tratamiento tópico se suele emplear durante al menos 6 meses, mientras que el tratamiento oral es entre 2-3 meses **MIR 23-24, 205**.

Los fármacos antifúngicos más empleados son los que aparecen resumidos en la **Tabla 3.1**.

| FÁRMACO       | VÍA           | ESPECTRO                                           | COMENTARIO                                                                                                                          |
|---------------|---------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Griseofulvina | Oral          | Solo tiñas (dermatofitos)                          | Barato y seguro en niños<br>¡No cubre <i>Candida</i> !                                                                              |
| Imidazólicos  | Oral y tópica | Tiñas y <i>Candida</i>                             | Ketoconazol: hepatotóxico.<br>Antiandrogénico<br>Fluconazol: más útil en candidiasis mucosas<br>Otros: itraconazol, sertaconazol... |
| Terbinafina   | Oral y tópica | Oral: solo tiñas<br>Tópico: <i>Candida</i> y tiñas | No usar frente a <i>Candida</i> vía oral<br>Tratamiento oral de elección en dermatofitosis                                          |
| Amorolfina    | Tópica        | Tiña ungueal (dermatofitos)                        | Aplicación cómoda 1 vez a la semana                                                                                                 |

**Tabla 3.1.** Fármacos antifúngicos de uso frecuente.

### Casos clínicos

Paciente varón de 13 años que acude a consulta por presentar, desde hace 2 semanas, lesión cutánea escasamente pruriginosa en antebrazo derecho. En la inspección, presenta placa eritematosa y descamativa, de morfología circular, con borde eritematoso más intenso que la zona central de la lesión y con algunas pústulas. La madre del paciente refiere que hace un mes le regalaron una cobaya por su cumpleaños. Indique cuál es la opción más adecuada para el manejo de este paciente:

- 1) Lleva poco tiempo de evolución, lo más indicado sería tomar muestra para cultivo y tratar con corticoide tópico durante una semana y valorar evolución.
- 2) Tratamiento con una combinación de corticoide y antibiótico tópicos.
- 3) Tomar muestra para cultivo e iniciar tratamiento con terbinafina tópica.
- 4) Tomar muestra para cultivo e iniciar tratamiento con itraconazol oral.

RC: 3

Medicina Interna indica la valoración de lesiones cutáneas en paciente mujer de 78 años, obesa y diabética, ingresada por cuadro de bronconeumonía. A la exploración física, la paciente presenta placas eritematosas en ambos pliegues submamaros e inguinales. Dichas placas presentan un aspecto macerado, se encuentran fisuradas a nivel del fondo de los pliegues, y presentan pápulas y pústulas salpicadas en los bordes. Respecto a la patología que padece la paciente, señale la opción incorrecta:

- 1) Es una micosis superficial producida por hongos dermatofitos.
- 2) Será recomendable tratar con antifúngico y mantener seca la zona.
- 3) El patógeno responsable del cuadro es un comensal frecuente del tubo digestivo.
- 4) Generalmente, el patógeno responsable del cuadro no forma parte de la microbiota cutánea.

RC: 1



# 04 Infecciones bacterianas

## Orientación MIR

Como en temas anteriores, es necesario insistir en lo más típico de cada cuadro. Hay que prestar especial atención a cuadros típicos como el impétigo y la celulitis.

## Preguntas MIR

► MIR 15-16, 157

## Conceptos clave

- Las costras melicéricas son típicas del impétigo contagioso.
- El impétigo contagioso puede producir glomerulonefritis como complicación.
- El erisipeloide es típico de carniceros o tras clavarse una espina de pescado.
- Las infecciones anaxiales suelen deberse a la *Staphylococcus aureus*.
- El antecedente de “tampón superabsorbente” debe asociarse al síndrome del *shock* tóxico.
- La forma más frecuente de tuberculosis cutánea es el lupus vulgar, típicamente descrito como “jalea de manzana” a la vitropresión.
- Las máculas hipocrómicas anestésicas deben hacer pensar en la lepra.
- En niños con una infección estafilocócica del área ORL que comiencen posteriormente con lesiones cutáneas generalizadas (más llamativas en zona peribucal y en pliegues), sospechar un síndrome estafilocócico de la piel escaldada.



## 4.1. Piodermitis. Otras infecciones comunes

Las infecciones producidas en los anejos cutáneos suelen estar causadas por *Staphylococcus aureus* (SARM). En cambio, las que afectan solo a la dermis se deben con frecuencia a estreptococos. Desde hace décadas existe un aumento de incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina como bacteria productora de infecciones nosocomiales. También cabe destacar el papel del SARM de adquisición comunitaria como patógeno emergente productor de infecciones de piel y partes blandas en países industrializados.

En la **Tabla 4.1** se muestran las características de las infecciones bacterianas más frecuentes.

|                                              |                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMPÉTIGO CONTAGIOSO                          | Estafilococo > estreptococo. Costras melicéricas. Sin clínica sistémica. Glomerulonefritis, no endocarditis                                                                |
| IMPÉTIGO AMPOLLOSO                           | Solo estafilococo. Ampollas, erosiones                                                                                                                                     |
| ERISPELA                                     | Estreptococo. Placa bien definida. Clínica sistémica                                                                                                                       |
| CELULITIS                                    | Estreptococo. Placa mal definida. Clínica sistémica                                                                                                                        |
| FASCITIS NECROTIZANTE                        | Grampositivos, anaerobios y bacilos gramnegativos. Formación de extensas áreas violáceas y flictenas hemorrágicas. Clínica sistémica. Mal estado general                   |
| ERISPELOIDE                                  | <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> . Espina de pescado. Penicilina                                                                                                        |
| ERITRASMA                                    | <i>Corynebacterium minutissimum</i> . Pliegues, obesos, diabéticos. Luz de Wood rojo coral. Eritromicina                                                                   |
| INFECCIONES ANEXIALES                        | Habitualmente estafilococo                                                                                                                                                 |
| SÍNDROME ESTAFILOCÓCICO DE LA PIEL ESCALDADA | Infección ORL o vías aéreas. Cultivo cutáneo negativo. Nikolsky. Cloxacilina                                                                                               |
| SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO                    | Shock + exantema                                                                                                                                                           |
| ESTAFILOCOCO O ESTREPTOCOCO                  | Shock + exantema<br>Relación con la menstruación (uso de tampones)                                                                                                         |
| DERMATOSIS POR PSEUDOMONAS                   | Sobreinfección de quemaduras<br>Sobreinfección del cordón umbilical<br>Foliculitis de las piscinas o del agua caliente<br>Síndrome de las uñas verdes<br>Ectima gangrenoso |

**Tabla 4.1.** Características de las piodermitis y otras infecciones bacterianas comunes.

### ■ Impétigo

El impétigo es una infección superficial muy contagiosa, sin repercusión sistémica y de etiología normalmente mixta, producida por cocos grampositivos (estreptococos y estafilococos). Normalmente se ha aceptado que el causante más frecuente fuera el *Streptococcus pyogenes*, aunque actualmente se señala que predomina el *Staphylococcus aureus*.

La forma más típica es el impétigo contagioso (**Figura 4.1**), que se caracteriza por costras de color miel (melicéricas), que aparecen normalmente en la cara y en otras zonas expuestas **► MIR 15-16, 157**.

Es típico de niños. Una temible complicación, aunque infrecuente, es la glomerulonefritis postestreptocócica. La fiebre reumática, por el contrario, no parece guardar relación con infecciones estreptocócicas cutáneas, sino únicamente con infecciones faríngeas. Existe otra forma menos habitual llamada impétigo ampolloso, de origen exclusivamente estafilocócico; cursa con la aparición de ampollas y de erosiones en la piel afecta, consecuencia de las toxinas epidermolíticas que poseen estas bacterias.



**Figura 4.1.** Impétigo contagioso.

Los impétigos se tratan con un antibiótico tópico (mupirocina o ácido fusídico) u oral si las lesiones son numerosas.

### ■ Erisipela

La causa más frecuente de erisipela es el estreptococo del grupo A. Consiste en una infección de la parte superficial de la dermis. Se manifiesta como una placa eritematosa, bien definida, brillante y dolorosa a la presión, habitualmente en la cara o en las piernas (es típica de mujeres de mediana edad, con insuficiencia venosa crónica) (**Figura 4.2**).



**Figura 4.2.** Erisipela.

### ■ Celulitis

Se trata de una infección de la dermis profunda y del tejido subcutáneo, causada normalmente por estreptococos. Cursa con placas eritematosas mal definidas (por ser más profunda que la erisipela), dolorosas y





calientes (**Figura 4.3**). Debe investigarse una puerta de entrada (solución de continuidad o *tinea pedis*). Tanto la erisipela como la celulitis pueden asociar sintomatología sistémica con fiebre, malestar general y leucocitosis. El tratamiento en ambos casos debe hacerse con antibióticos sistémicos, habitualmente con penicilinas o cefalosporinas de primera generación (cefalexina, cefadroxilo).



**Figura 4.3.** Celulitis con una evidente puerta de entrada.

## ■ Fascitis necrotizante

Se trata de un cuadro extremadamente grave en el que acontece una necrosis rápidamente progresiva de la grasa subcutánea y la fascia con posterior necrosis de la piel suprayacente. Es más frecuente en pacientes ancianos, diabéticos, alcohólicos, con insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica. La localización más habitual son las extremidades.

En la mayoría de los casos, se trata de una infección mixta (bacterias aerobias y anaerobias), y solo un 10% está causado por estreptococos del grupo A. Comienza como una celulitis rápidamente progresiva que no responde a antibiótico. A las 36 horas, ya aparece una coloración gris-azulada característica.

Puede asociar ampollas violáceas o flictenas hemorrágicas (**Figura 4.4**). Conforme el cuadro avanza, aparecen exudado maloliente, induración de los tejidos subcutáneos (consistencia "leñosa"), anestesia (destrucción de los nervios cutáneos que indica afectación profunda) y *shock*.



**Figura 4.4.** Fascitis necrotizante con formación de ampollas violáceas y flictenas hemorrágicas.

En cuanto al abordaje terapéutico, la medida más importante es la exploración quirúrgica y la fasciotomía precoz. Se debe instaurar antibioterapia de amplio espectro frente a grampositivos, anaerobios y bacilos gramnegativos (p. ej., piperacilina-tazobactam).

## Recomenda

- Pistas para diferenciar la fascitis necrotizante de una celulitis:
  - Dolor intenso.
  - Rápida progresión.
  - Áreas azul-grisáceas.
  - Ampollas hemorrágicas.
  - Exudación maloliente.
  - Anestesia y consistencia "leñosa".
  - Aumento de CPK.

## ■ Erisipeloide

Consiste en una placa eritematosa en el dorso de la mano, que suele detenerse al llegar a la muñeca (**Figura 4.5**).



**Figura 4.5.** Erisipeloide en la mano de un carnicero.

Es una enfermedad propia de ganaderos, carniceros o producida al clavarse la espina de un pescado. El agente etiológico es un grampositivo, *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Se trata con penicilina.

## Recomenda

- No se deben confundir la erisipela, el erisipeloide y el eritema erisipeloide.
  - La erisipela es una infección bacteriana causada por estreptococos > estafilococos.
  - El erisipeloide es una infección causada por *E. rhusiopathiae* típica de pescaderos o carniceros.
  - El eritema erisipeloide es una placa inflamatoria que aparece en miembros inferiores en la fiebre mediterránea familiar.

## ■ Eritrasma

Es una infección por un grampositivo, *Corynebacterium minutissimum*. Se trata de placas eritematosas en grandes pliegues, en especial en las ingles. Es más frecuente en obesos y en diabéticos. Se diferencia de las tiñas inguinales en que el eritrasma tiene fluorescencia de color rojo coral con la luz de Wood. El tratamiento es la eritromicina.

## Recuerda

- Regla mnemotécnica: el ERITrasma se ve de color rojo (ERITRO) a la luz de Wood y responde a ERITRomicina.

## 4.2. Infecciones de los anejos

### Foliculitis

Infección e inflamación de uno o varios folículos pilosos causada sobre todo por estafilococos. Se caracteriza por pústulas con distribución folicular. La mala higiene y la depilación son factores predisponentes.

Las formas leves se tratan tópicamente (antisépticos, mupirocina, ácido fusídico), y las graves sistémicamente (amoxicilina con ácido clavulánico, clindamicina u otro). Un tipo especial de esta infección es la foliculitis del baño caliente o de las piscinas, causada por *Pseudomonas aeruginosa*, y que normalmente no requiere tratamiento (se auto-limita).

### Forúnculos

Comprende toda la unidad foliculoglandular (Figura 4.6). Cuando se localiza en la cara, existe peligro de que la infección afecte a estructuras meníngeas, en especial en el triángulo nasogeniano labial ("triángulo de la muerte" de Filatov). No se deben manipular estas lesiones.



Figura 4.6. Forúnculo.

### Ántrax

El ántrax afecta a varios forúnculos vecinos. Clínicamente se aprecia una placa eritematosa fluctuante que agrupa varios puntos de supuración, con afectación del estado general. Los forúnculos faciales y los ántrax requieren normalmente tratamiento sistémico frente a estafilococos.

## Recuerda

- No se debe confundir el ántrax con el carbunco, infección por *Bacillus anthracis*, que es una úlcera necrótica con edema duro alrededor.

### Síndrome estafilocócico de la piel escaldada o enfermedad de Von Rittershain

Causado por *Staphylococcus aureus* fago 71, que produce una toxina epidermolítica. Es un cuadro típico de la infancia en el que, coincidiendo con una infección estafilocócica (ORL, vías respiratorias), aparece una eritrodermia que evoluciona hacia un despegamiento generalizado de la epidermis con signo de Nikolsky. El aspecto es similar al de una escaldadura.

Histológicamente, el despegamiento es a nivel de la granulosa. El estafilococo no se puede cultivar a partir de las lesiones cutáneas, porque es una enfermedad por toxinas que circulan por la sangre. El tratamiento consiste en administrar cloxacilina.

### Síndrome del shock tóxico

Este síndrome está causado por los *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* productores de exotoxinas. Se caracteriza por fiebre e hipotensión, fallo multiorgánico (*shock*) y un exantema escarlatiniforme con descamación palmoplantar que aparece 1-2 semanas tras el inicio de la erupción. Puede asociar afectación de mucosas con lengua en fresa, úlceras vaginales y eritema conjuntival.

Este cuadro inicialmente se relacionó con el uso de tampones superabsorbentes, aunque también se ha visto que es más frecuente durante la menstruación, aunque no se utilicen tampones. Fuera de la menstruación, se ha relacionado con infecciones de partes blandas o posquirúrgicas, retención de cuerpos extraños (taponamientos nasales) o quemaduras.

El tratamiento incluye medidas de soporte dirigidas contra el *shock*, eliminar la fuente de la infección y antibioterapia sistémica.

### Infecciones por *Pseudomonas*

A nivel cutáneo, *Pseudomonas* puede producir diversos cuadros, como la sobreinfección de quemaduras, el síndrome de las uñas verdes, las infecciones umbilicales del recién nacido (típico exudado verdoso) y la foliculitis de las piscinas.

En el paciente inmunodeprimido, sobre todo en neutropénicos, es característico el ectima gangrenoso, que se presenta como úlceras necróticas alrededor de las cuales hay eritema y edema.

La Tabla 4.2 ofrece un breve resumen de las infecciones cutáneas más frecuentes.



| LUGAR                 | INFECCIÓN             | COMENTARIOS                                                                                                                |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dermis (estreptococo) | Impétigo              | Costras melicéricas. Niños. Cuidado: glomerulonefritis                                                                     |
|                       | Erisipela             | Placa eritematosa, brillante y dolorosa a la presión                                                                       |
|                       | Celulitis             | Bordes peor definidos que en erisipela                                                                                     |
|                       | Fascitis necrotizante | Celulitis rápidamente progresiva que no responde a antibiótico. Coloración gris-azulada, ampollas violáceas o hemorrágicas |
| Anejos (estafilococo) | Foliculitis           | Superficial. Si "baño caliente", <i>Pseudomonas</i>                                                                        |
|                       | Forúnculos            | En la cara, puede llegar a meninges. ¡No manipular!                                                                        |
|                       | Ántrax                | Varios forúnculos unidos. No confundir con carbunco                                                                        |

Tabla 4.2. Infecciones cutáneas más frecuentes.

### 4.3. Tuberculosis cutánea

La forma más frecuente de tuberculosis cutánea es el lupus vulgar (Figura 4.7). Se visualiza una placa amarillenta con color de "jalea de manzana" a la vitropresión, crónica y progresiva, situada normalmente en la cara (preauricular). La histología muestra granulomas tuberculoideos. Existen muchas otras manifestaciones como la escrofulodermia (absceso que fistuliza), tuberculosis verrucosa o el chancro tuberculoso.



Figura 4.7. Lupus vulgar.

Otras micobacterias que también tienen interés dermatológico son:

- ***Mycobacterium marinum***. Causa el granuloma de las piscinas o de los acuarios (Figura 4.8). Se trata de un nódulo granulomatoso en manos o en pies.



Figura 4.8. Granuloma de las piscinas en propietario de acuario.

- ***Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae***. En relación con la depilación, pueden producir nódulos ulcerados. Es una forma frecuente de micobacteriosis atípica en nuestro medio.

*Recuerda*

- No se debe confundir lupus vulgar (tuberculosis) con lupus pernio, manifestación de la sarcoidosis (véase Tema 18).

### 4.4. Lepra

La lepra es una enfermedad crónica causada por *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen), un bacilo ácido-alcohol resistente. Histológicamente es característico encontrarlo en el interior de los macrófagos, agrupados en formaciones llamadas *globi*. Afecta, sobre todo, a la piel y al sistema nervioso periférico. Para su transmisión, precisa un contacto íntimo y duradero, pero se desconoce el mecanismo.

Dependiendo de la inmunidad celular, se distinguen dos formas clínicas principales:

- **Lepra tuberculoide**. Se traduce en una buena respuesta inmunitaria frente al bacilo (lepra paucibacilar). Aparecen placas hipocrómicas, con bordes muy bien definidos (Figura 4.9). Es característica la pérdida precoz de la sensibilidad en dichas zonas. Microscópicamente, se aprecian granulomas dérmicos perineurales.



Figura 4.9. Lepra tuberculoide. Mancha hipocrómica anestésica.

- **Lepra lepromatosa**. Se presenta en pacientes con mala respuesta inmunitaria celular y, por ello, con abundantes bacilos (lepra multi-bacilar). La lesión típica es el leproma; placa infiltrada mal definida que aparece especialmente en la cara y en las zonas distales de las extremidades. La alteración en la sensibilidad es más tardía. La madarosis (pérdida de pelo en la cola de las cejas) y la *facies leonina* (lepromas faciales) son lesiones típicas (Figura 4.10). Las mutilaciones y las deformidades son consecuencia de los trastornos tróficos y neurológicos.
- **Lepra borderline o dimorfa**. Formas clínicas inestables en las que es posible ver características clínicas de ambas formas polares.



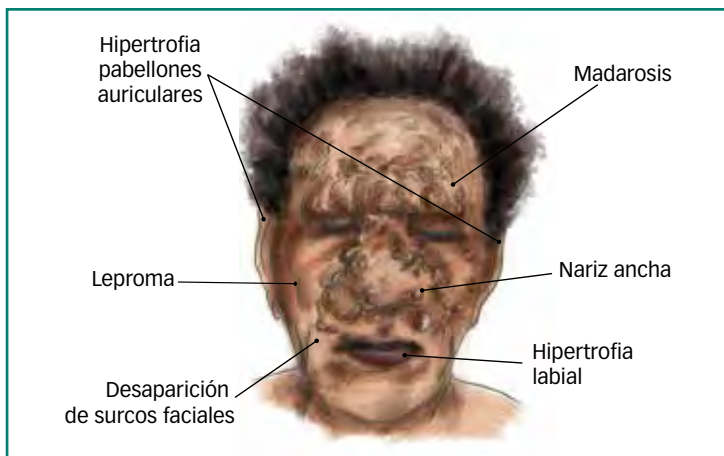


Figura 4.10. Lepra lepromatosa.

El diagnóstico de la lepra se hace mediante baciloscopia de una muestra de tejido, ya que el bacilo de Hansen no se puede cultivar. La intradermoreacción con lepromina mide la respuesta inmunitaria celular frente a bacilos muertos. No es diagnóstica, solo etiqueta la forma clínica, siendo positiva en la tuberculoide (buena inmunidad) y negativa en la lepromatosa (mala inmunidad). La lectura se realiza a los 21 días (reacción de Mitsuda). Existen falsos positivos en pacientes con tuberculosis o vacunados de BCG.

Como el bacilo de Hansen tiene un crecimiento muy lento, los tratamientos para la lepra deben ser muy prolongados:

- **Lepra paucibacilar:** dapsona + rifampicina + clofazimina durante 6 meses.
- **Lepra multibacilar:** dapsona + rifampicina + clofazimina durante 12 meses.

## Casos clínicos

Una paciente mujer de 52 años, linfadenectomizada por un adenocarcinoma de la mama izquierda, acude a Urgencias por presentar, desde hace 48 horas, tumefacción y enrojecimiento en el brazo izquierdo. Asocia febrícula de 37,8 °C. De los siguientes enunciados acerca del cuadro clínico que padece la paciente, señalar la respuesta incorrecta:

- 1) Requerirá tratamiento antibiótico oral o intravenoso.
- 2) La alteración del drenaje linfático es un factor clave en la patogénesis del cuadro.
- 3) El agente causal más frecuente es *Staphylococcus aureus*.
- 4) El cuadro suele aparecer en pacientes con una puerta de entrada (picadura de artrópodo, tiña interdigital).

RC: 3

Un paciente varón de 68 años, diabético, acude a Urgencias por un cuadro de tumefacción, enrojecimiento e intenso dolor en la pierna derecha de menos de 24 horas de evolución. Se encuentra en tratamiento con cloxacilina. A la exploración presenta extensas áreas azul-grisáceas, ampollas hemorrágicas y exudado maloliente en la pierna afecta. Señale la medida más importante de cara al manejo de este paciente:

- 1) Toma de muestra para cultivo bacteriano y cambio de antibiótico a uno de amplio espectro.
- 2) Extraer hemocultivos y vigilancia de constantes vitales.
- 3) Avisar al cirujano de guardia para valorar fasciotomía urgente.
- 4) Realizar una prueba de imagen para valorar la extensión en profundidad.

RC: 3



# Zoonosis y parasitosis

## Orientación MIR

En este tema el apartado más importante es la escabiosis; está de moda y aparece con frecuencia en los últimos años. Para el resto del tema basta con una lectura rápida.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 169
- ▶ MIR 22-23, 188

## Conceptos clave

- Cuadro típico de leishmaniasis cutánea: niño con lesión ulcerocostrosa en la cara, de evolución crónica. Agente etiológico más frecuente en nuestro medio: *L. donovani* o *L. infantum*.
- La lesión más específica de la sarna es el surco acarino. En forma de caso clínico, sería: prurito nocturno + prurito en familiares + surco acarino + pápulas o nódulos en axilas y genitales.
- En la sarna, el tratamiento de elección es la permetrina tópica o la ivermectina oral, en dos ocasiones separadas una semana entre sí. Es importante que todos los convivientes y contactos estrechos del paciente realicen el tratamiento de forma simultánea y tratar conjuntamente los fómites.



## 5.1. Botón de oriente o leishmaniasis cutánea

### ■ Etiología y clínica

Su agente etiológico más frecuente en el mundo es *Leishmania tropica*; en nuestro medio, *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*. El reservorio del protozoo son los perros y el hombre, y se transmite mediante el mosquito *Phlebotomus*. Es más habitual en niños.

La picadura produce una pápula o nódulo que en semanas se ulcera y forma una costra, lo que provoca una cicatriz. El lugar típico de aparición son las zonas expuestas al mosquito, sobre todo la cara (Figura 5.1).

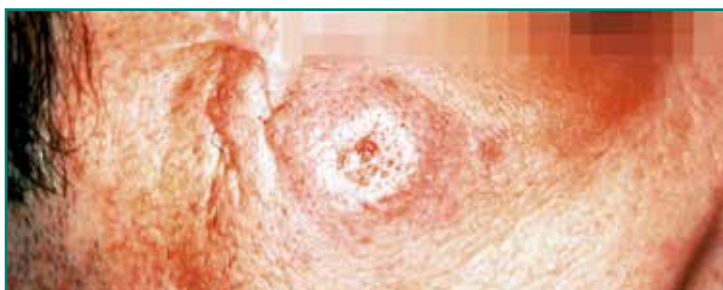


Figura 5.1. Leishmaniasis cutánea o botón de oriente.

### ■ Tratamiento

El tratamiento se lleva a cabo con antimoniales intralesionales (gluconato de antimonio). Pueden ser útiles el itraconazol y la crioterapia, y en pacientes inmunosuprimidos la anfotericina B liposomal.

## 5.2. Escabiosis

La escabiosis o sarna es una infestación causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei* variante *hominis* (Figura 5.2) y su incidencia está en aumento en los últimos años. Los pacientes suelen tener 10-15 ácaros en todo el cuerpo y el período de incubación hasta que aparecen los primeros síntomas es de 2-6 semanas.



Figura 5.2. *Sarcoptes scabiei* hembra visto al microscopio óptico.

### ■ Clínica

El síntoma más característico es el prurito intenso nocturno, causado por la respuesta inflamatoria frente al ácaro. Es frecuente la afectación simultánea de convivientes, aunque existen los portadores asintomáticos. Suele respetar el cuero cabelludo y la cara, salvo en neonatos y lactantes. Las lesiones son máculas y pápulas excoriadas que aparecen típicamente entre los dedos de las manos, muñecas, genitales, pies, areolas y axilas (Figura 5.3).



Figura 5.3. Escabiosis. Surco acarino.

La lesión más específica es el surco acarino, en cuyo extremo se encuentra la eminencia acarina, zona de avance del surco y donde se encuentra el ácaro (en dermatoscopia se define como signo del ala delta [Figura 5.4]). También podemos encontrar nódulos en escroto ► MIR 22-23, 188 .

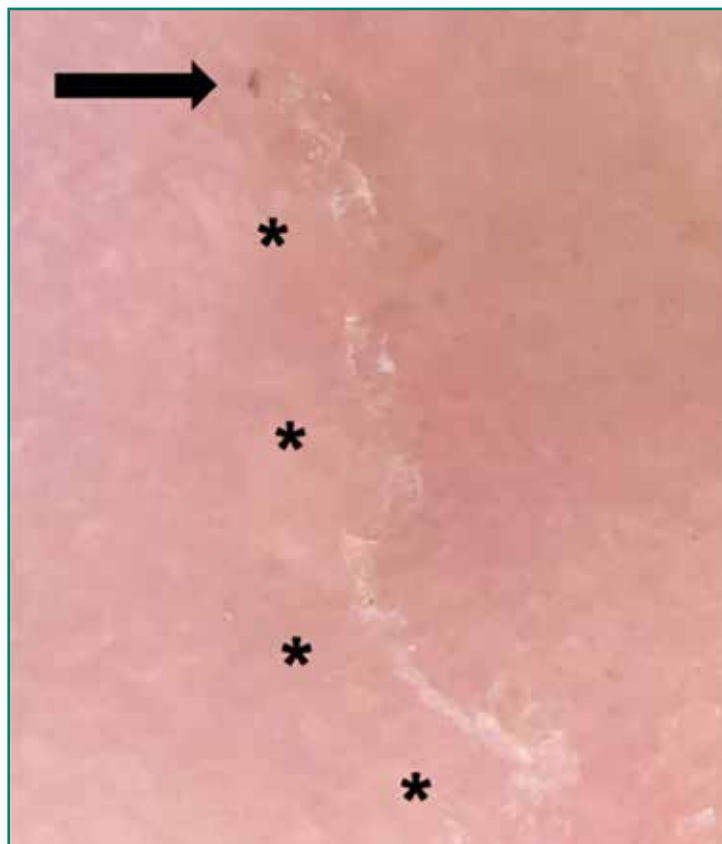


Figura 5.4. Dermatoscopia del surco acarino. La flecha indica el signo del ala delta, que corresponde al ácaro en el extremo de avance del surco. Los asteriscos hacen referencia al surco labrado por el parásito.



Existen dos formas especiales de sarna:

- **Sarna costrosa** (antes llamada sarna noruega): típica de pacientes inmunodeprimidos y ancianos. Presentan hiperqueratosis generalizada y costras, más llamativa en manos, pies, cuero cabelludo y sobre prominencias óseas. Los pacientes tienen cientos o miles de ácaros, por lo que es muy contagiosa. En cambio, como los pacientes están inmunodeprimidos, suele ser asintomática (o prurito leve).
- **Sarna nodular**: persistencia de nódulos pruriginosos normalmente escrotales a pesar del tratamiento correcto. Se explica porque el prurito de la sarna se debe a la respuesta inflamatoria frente al ácaro, por lo que puede persistir un tiempo tras resolverse la infestación.

## ■ Tratamiento

El tratamiento se puede realizar con diferentes fármacos escabicidas tópicos u orales, y el esquema general consiste en dos dosis separadas al menos 1 semana entre sí.

Es esencial explicar a los pacientes que el prurito puede persistir hasta 1 mes después de haber finalizado el tratamiento, sin que ello implique que ha fracasado.

La sarna es muy contagiosa, por lo que el tratamiento deben realizarlo simultáneamente tanto el paciente como todos sus convivientes y parejas sexuales, independientemente de que estén asintomáticos (hay portadores asintomáticos y el período de latencia entre la infestación y los primeros síntomas puede prolongarse varias semanas). Los animales no transmiten la sarna humana.

Coincidiendo con el tratamiento, los pacientes deben realizar un manejo de los fómites: lavar toda la ropa, sábanas y toallas a más de 50 °C o meter en bolsa de plástico cerrada durante 5-7 días ► MIR 23-24, 169.

Las alternativas terapéuticas para la sarna incluyen:

- **Permetrina crema 5%**: es el tratamiento clásico de primera elección, aunque en la clínica cada vez se emplea menos en monoterapia por el aumento de resistencias. Debe aplicarse en todo el cuerpo, salvo en la cara, en dos ocasiones separadas 7-14 días entre sí. El efecto adverso más frecuente es la irritación cutánea. Puede emplearse con seguridad en niños > 2 meses y en embarazadas.
- **Ivermectina oral**: cada vez se emplea con mayor frecuencia en monoterapia como primera línea o en combinación con permetrina. Se debe tomar en dos ocasiones separadas 7 días entre sí. Está contraindicado en niños < 15 kg y en mujeres embarazadas.
- **Vaselina azufrada 6-10%**: se puede emplear en niños < 2 meses y en embarazadas. Puede producir irritación y emite un fuerte olor.
- **Benzoato de bencilo 25%**: poco empleado en nuestro medio.

*Recuerda*

- Regla mnemotécnica: la PERMETrina está PERMITIDA en embarazadas y niños.

## 5.3. Pediculosis

La más frecuente de todas es la pediculosis *capitis*. Otras son la pediculosis *corporis* y la pediculosis *pubis*. Su síntoma fundamental es el prurito.

En la pediculosis *pubis* son típicas unas máculas parduzcas en la ropa interior y sobre la piel, que se denominan máculas cerúleas. Estas pigmentaciones aparecen como resultado de la reducción de la hemoglobina por una enzima del parásito. El tratamiento consiste en malatión, ivermectina o permetrina por vía tópica.

## Casos clínicos

Paciente de 5 años de edad, varón y natural del sur de la provincia de Madrid. Es traído a consulta por placa infiltrada de 2 cm de diámetro en mejilla derecha con zona central erosionada de 2 meses de evolución y que no ha respondido a mupirocina tópica. No refieren viajes al extranjero, el estado general es excelente y al niño parece no dolerle. Ya le había pasado en una ocasión anterior y, según la madre, se trató con nitrógeno líquido y le quedó una cicatriz residual hipopigmentada. Señalar la respuesta correcta:

- 1) Lo más probable es que el paciente sea atópico y la lesión sea un molusco por lo que lo ideal sería tratarlo con aciclovir oral, dada la posible diseminación del virus.
- 2) El agente etiológico más frecuente en nuestro medio, dada la patología que presenta el paciente es *Leishmania donovani*.
- 3) Es un caso claro de micobacteriosis cutánea, por lo que habría que realizar tratamiento con rifampicina oral.
- 4) Es posible el contagio por contacto directo, por lo que habría que aconsejar que el paciente no acuda al colegio hasta la completa resolución de la lesión.

RC: 2

¿Cuál de las siguientes no sería la recomendación más adecuada para un paciente con sospecha de escabiosis?

- 1) Recomendar tratamiento médico con permetrina tópica al 5% al paciente y todos sus convivientes.
- 2) Lavar la ropa, toallas y sábanas con agua caliente a 60 °C.
- 3) Si el paciente convive con niños menores de un año no se podría usar permetrina tópica, por lo que el tratamiento ideal sería aplicar crema de lindano.
- 4) Si tras un correcto tratamiento escabificado persiste el prurito, habría que pensar en eccema postescabioso.

RC: 3



# Enfermedades eritemato-descamativas

## Orientación MIR

Este tema solamente se estudia en Dermatología y no se suele preguntar. Hay que prestar especial atención al liquen plano, que ha salido en varias ocasiones, es breve y rentable. Debe conocerse muy bien la psoriasis, especialmente la tabla de tratamiento (Tabla 6.2). La pitiriasis rosada se suele preguntar como caso clínico, basta que se sepa reconocer. Obsérvense bien las fotografías, pueden ahorrar esfuerzo memorístico.

## Preguntas MIR

- ▷ MIR 23-24, 199
- ▷ MIR 20-21, 10
- ▷ MIR 17-18, 26
- ▷ MIR 15-16, 212; MIR 15-16, 214

## Conceptos clave

- ⊙ La psoriasis tiene un importante componente hereditario, aunque la causa exacta se desconoce.
- ⊙ La lesión típica de psoriasis es una placa eritematosa, descamativa y bien delimitada, y su localización más frecuente es en codos, rodillas y cuero cabelludo.
- ⊙ La psoriasis en gotas suele aparecer en jóvenes con infecciones faringoamigdalares durante los días previos.
- ⊙ Los corticoides tópicos pueden usarse en la psoriasis, pero los sistémicos no deben emplearse.
- ⊙ El acitretino es teratígeno; la ciclosporina, nefrotóxica; el metotrexato, hepatotóxico.
- ⊙ Hay que pensar en liquen plano si se ven pápulas planas poligonales pruriginosas o lesiones reticuladas blanquecinas en la mucosa oral (regla de las 4P).
- ⊙ Se sospecha pitiriasis rosada si se refiere una placa descamativa con collarite en el tronco, y después aparecen otras más pequeñas.
- ⊙ Hay que pensar en pitiriasis *rubra pilaris* si se encuentran "islotes de piel respetados" dentro de las placas y palmas-plantas con eritema anaranjado.

## 6.1. Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que cursa con brotes. Afecta a un 1-2% de la población, y puede aparecer a cualquier edad, con un máximo de incidencia entre los 20-30 años. Existen antecedentes familiares en un tercio de los pacientes.

### ■ Etiología

Aunque su etiología es desconocida, se cree que es multifactorial, con un componente genético (herencia poligénica) y con participación de diversos factores ambientales:

- **Infecciones.** En la psoriasis en gotas, típica de jóvenes, es característica una infección estreptocócica faríngea previa.
- **Fármacos.** El litio, los beta-bloqueantes, los AINE y los antipalúdicos pueden desencadenar o agravar un brote.
- **Traumatismos.** Presenta el fenómeno isomorfo de Koebner.
- **Factores psicológicos.** El estrés empeora la enfermedad.
- **Clima.** El calor y la luz solar mejoran las lesiones de psoriasis.

### ■ Patogenia

La alteración inicial sería una secreción alterada de citocinas por parte de linfocitos T colaboradores activados. Las citocinas estimularían la proliferación de los queratinocitos con un acortamiento del ciclo celular. En con-

secuencia, aumenta el grosor epidérmico. Si el tiempo normal de tránsito epidérmico suele ser de 28 días, en la psoriasis este tránsito puede consumirse en tan solo 4 días.

### ■ Clínica

La lesión elemental es una placa eritematosa, con descamación gruesa y nacarada, y bien delimitada. Cuando la lesión está regresando, alrededor suele observarse un anillo de piel más pálida que la normal (halo de Woronoff).

El **raspado metódico de Brocq** consiste en raspar con un objeto romo la superficie de la lesión. Por orden, se observan estos fenómenos:

- Inicialmente se desprenden escamas finas (signo de la bujía).
- Se despega una membrana fina (membrana de Duncan-Buckley).
- Aparece un punteado hemorrágico en la superficie (signo de Auspitz) debido a la rotura de los capilares de las papilas dérmicas. El fenómeno de Auspitz es patognomónico de la psoriasis.

### ■ Formas clínicas

- **Psoriasis vulgar (en placas).** Es la forma más frecuente de todas. Las placas se localizan en áreas extensoras (codos, rodillas, glúteos) y en el cuero cabelludo de manera limitada (en pequeñas placas) o extensa (en grandes placas) (**Figura 6.1A**).



**Figura 6.1.** Psoriasis: formas clínicas. (A) Psoriasis en placas. (B) Psoriasis invertida. (C) Psoriasis ungueal, hiperqueratosis distal y piqueteado ungueal. (D) Psoriasis pustulosa generalizada. (E) Pustulosis palmoplantar.





- **Eritrodermia psoriásica** ▶ MIR 15-16, 214 . Forma que afecta a más del 90% de la superficie corporal, con mayor eritema y con menor componente descamativo. Requiere ingreso hospitalario y seguimiento debido a la gran tendencia a desarrollar complicaciones, entre las que destacan infecciones de origen cutáneo que pueden llevar a sepsis, hipoproteinemia e hiposideremia secundaria a la intensa exfoliación.
- **Psoriasis en gotas**. Cursa con brotes de pequeñas pápulas (0,5-1 cm) en el tronco y en la raíz de los miembros. Es típica de jóvenes, tras infecciones faríngeas estreptocócicas, y es la de mejor pronóstico.
- **Psoriasis invertida**. Afecta fundamentalmente a las áreas flexoras, tales como los pliegues axilar, inguinal, submamario o genitales. Las placas están bien definidas, sin lesiones satélites ni atrofia del pliegue, como sí ocurre en los intertrigos candidiásicos (Figura 6.1B).
- **Psoriasis ungueal** (Figura 6.1C) (en un 30-50% de los casos):
  - **Piqueteado de la lámina ungueal**. Es el hallazgo más frecuente, aunque es poco específico.
  - **Decoloración en mancha de aceite**. Coloración marrón-amari-llenta de inicio distal que asciende hacia proximal; es el signo más característico.
  - **Onicodistrofia con hiperqueratosis subungueal distal y oni-cólisis**.
- **Psoriasis pustulosa**. Se clasifica en los siguientes tipos:
  - **Generalizada (de Von Zumbusch)**. Variante aguda y poco frecuente. Suele comenzar con fiebre y una erupción de pústulas estériles diseminadas por el tronco y las extremidades, sobre una base intensa-mente eritematosa, que pueden confluir (Figura 6.1D). Puede existir fiebre elevada, malestar general y leucocitosis.
  - **Localizada**:
    - › **Pustulosis palmoplantar**. Brotes repetidos de pústulas sobre una base eritematosa en palmas y plantas. Se seca dejando unas máculas marrones y reaparecen en brotes (Figura 6.1E).
    - › **Acrodermatitis continua de Hallopeau**. Brotes de pústulas y pápulas eritematodescamativas en los dedos de las manos, con destrucción de la uña y reabsorción de la falange distal en casos crónicos.
- **Artropatía psoriásica**. Se manifiesta en el 10-20% de los pacientes. Se asocia generalmente a onicopatía. Es más intensa en casos con enfermedad cutánea grave (formas pustulosas y eritrodermicas). El factor reumatoide suele ser negativo. Es frecuente su asociación al HLA-B27.

## Histología

La psoriasis tiene una histología característica que se deduce de la ace-leración del ciclo celular. Dado que los queratinocitos se renuevan más rápidamente, hay un aumento de la mayoría de los estratos epidérmi-cos (hiperqueratosis, acantosis), aunque no tienen tiempo de perder el núcleo (paraqueratosis) ni de formar los gránulos de queratohialina (hipogranulosis) ▶ MIR 23-24, 199 .

En la dermis podemos encontrar papilomatosis y un infiltrado linfocita-rio polimorfonuclear (Figura 6.2).

En la Tabla 6.1 se ofrece una comparación de la histología de la pso-riasis con la del liquen plano.

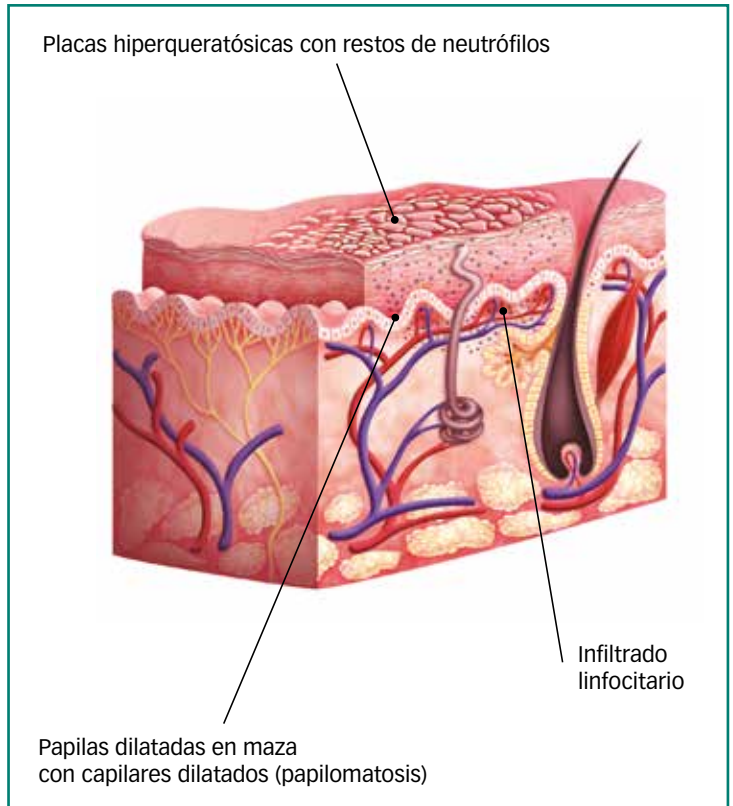


Figura 6.2. Reacción de hiperplasia regular epidérmica en la psoriasis.

|                       | PSORIASIS                               | LIQUEN PLANO                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Epidermis             | Hiperqueratosis PARAqueratósica         | Hiperqueratosis ORTOqueratósica                              |
|                       | Microabscesos de Munro-Sabouraud (PMN)  | Cuerpos de Civatte (queratinocitos apoptóticos)              |
|                       | HIPOgranulosis                          | HIPERgranulosis                                              |
|                       | Acantosis                               | Acantosis                                                    |
| Unión dermoepidérmica | Papilomatosis                           | Papilas "en diente de sierra"<br>Degeneración vacuolar basal |
| Dermis                | Infiltrados perivasculares, mononuclear | Infiltrado "en banda", mononuclear                           |

PMN: leucocito polimorfonuclear.

Tabla 6.1. Histología de la psoriasis y del liquen plano.

## Tratamiento

El tratamiento de la psoriasis se encuentra sistematizado en la Tabla 6.2. Cabe destacar dos aspectos que no están incluidos en ella:

- **Corticoides sistémicos**. Deben evitarse puesto que al suspenderlos pueden producir un grave efecto rebote.
- **Fármacos biológicos**. Están destinados a interferir en la cascada infla-matoria de citocinas alterada en la psoriasis. Se emplean en psoriasis moderadas-graves y artropatía psoriásica cuando los fármacos sistémicos (metotrexato, acitretino, ciclosporina y fototerapia) están contraindicados o han fracasado. Algunos de ellos se resumen en la Tabla 6.3. Los fár-macos anti-IL-17 tienen un inicio de acción más rápido, pero los anti-IL23 tienen pautas de administración más cómodas (cada 8-12 semanas).

## Recomenda

- Corticoides TÓPICOS. Son el tratamiento de elección de la psoriasis poco extensa.
- Corticoides SISTÉMICOS. Están contraindicados en la psoriasis por ocasionar un efecto rebote intenso.

## Recomenda

- Los fármacos biológicos se utilizan en las psoriasis moderadas-graves y en la artropatía psoriásica cuando los fármacos sistémicos están contraindicados o han fracasado.

|           |                            | TRATAMIENTO                                                | USOS                                                                                                                                                                                             | EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|----------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tópico    | Psoriasis leves-moderadas  | Emolientes (urea, glicerina)                               | Hidratante                                                                                                                                                                                       | Taquifilaxia<br>Absorción percutánea<br>Posible rebrote al suspenderlo<br>Evitar tratamientos prolongados                                                                                                                                                                                                               |
|           |                            | Queratolíticos (ácido salicílico)                          | Eliminar el exceso de escamas                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|           |                            | Corticoides                                                | Psoriasis estables en placas                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|           |                            | Análogos vitamina D (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol) | Psoriasis estables en placas                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|           |                            | Combinaciones: Corticoides + Derivados Vit D               | Psoriasis en placas<br>De elección (efecto sinérgico, mejoran al uso de ambos componentes por separado)                                                                                          | Los mismos que los compuestos por separado, pero en menor medida                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sistémico | Psoriasis moderadas-graves | Fototerapia:<br>• UVBbe<br>• UVA/PUVA                      | Combinable con tópicos y retinoides (Re-PUVA)<br>Psoriasis en gotas<br>Pacientes en los que se desee evitar efectos adversos sistémicos                                                          | Envejecimiento cutáneo y carcinogénesis<br>Eritrodermia y xerosis<br>Hepatitis por psoralenos<br>No en fotosensibilidad o precancerosis cutánea                                                                                                                                                                         |
|           |                            | Retinoides (acitretino)                                    | Psoriasis graves pustulosas o eritrodérmicas<br>No suele emplearse en mujeres en edad fértil (véanse efectos adversos)                                                                           | Sequedad cutánea (el más frecuente)<br>Hipertrigliceridemia<br>Hipercolesterolemia<br>Elevación transaminasas<br>Alopecia difusa<br>Hiperostosis vertebral, calcificaciones ligamentosas<br>Teratogenicidad: evitar el embarazo hasta 2 años después del fin del tratamiento<br>Evitar en niños, fallo hepático y renal |
|           |                            | Ciclosporina A                                             | Psoriasis graves, inflamatorias, resistentes a otros tratamientos<br>Acción muy rápida                                                                                                           | Efecto rebote<br>Nefrotoxicidad<br>HTA<br>Epiteliomas y linfomas<br>Hipertricosis<br>Hiperplasia gingival<br>Hiperuricemia                                                                                                                                                                                              |
|           |                            | Metotrexato                                                | Psoriasis graves resistentes a otros tratamientos<br>Artropatía psoriásica                                                                                                                       | Hepatotoxicidad<br>Mielodepresión<br>Teratogenicidad hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento<br>Fotosensibilidad                                                                                                                                                                                                    |
|           | Otros fármacos             | Apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4)             | Útil en psoriasis y artropatía psoriásica cuando los fármacos biológicos o los sistémicos clásicos están contraindicados (no es hepatotóxico ni inmunosupresor)<br>Eficacia moderada<br>Vía oral | Molestias gastrointestinales al inicio del tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|           |                            | Dimetilfumarato                                            | Útil en psoriasis en placas moderada-grave que precisa tratamiento sistémico<br>Alternativa a sistémicos convencionales<br>Eficacia moderada<br>Vía oral                                         | Linfopenia<br>Eosinofilia<br>Alteraciones gastrointestinales<br>Flushing                                                                                                                                                                                                                                                |

Tabla 6.2. Tratamiento de la psoriasis.



| FÁRMACO                              | MECANISMO DE ACCIÓN                                                            | VÍA DE ADMINISTRACIÓN | EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES                                                                                                                                                                                                                           | CURIOSIDAD                                                                          |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infliximab</b>                    | Ac monoclonal humano-murino anti-TNF                                           | Intravenosa           | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de virus hepatotropos y tuberculosis latente<br>Anafilaxia<br>Contraindicaciones:<br>• Insuficiencia cardíaca<br>• Enfermedad desmielinizante<br>• Antecedentes de neoplasias<br>• Embarazo y lactancia | El más “rápido de los anti-TNF”, único IV                                           |
| <b>Adalimumab</b><br>► MIR 20-21, 10 | Ac monoclonal humano anti-TNF                                                  | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de virus hepatotropos y tuberculosis latente<br>Contraindicaciones:<br>• Insuficiencia cardíaca<br>• Enfermedad desmielinizante<br>• Antecedentes de neoplasias<br>• Embarazo y lactancia               | De los más usados, aprobado para hidradenitis, Crohn, AR, etc.                      |
| <b>Etanercept</b>                    | Proteína humanizada que inhibe competitivamente la unión del TNF a su receptor | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de virus hepatotropos y tuberculosis latente<br>Contraindicaciones:<br>• Insuficiencia cardíaca<br>• Enfermedad desmielinizante<br>• Antecedentes neoplasias<br>• Embarazo y lactancia                  | Aprobado en niños                                                                   |
| <b>Certolizumab</b>                  | Ac monoclonal humano anti-TNF. No tiene fracción Fc                            | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de virus hepatotropos y tuberculosis latente<br>Contraindicaciones:<br>• Insuficiencia cardíaca<br>• Enfermedad desmielinizante<br>• Antecedentes de neoplasia                                          | Puede usarse en embarazo y lactancia (estudios específicos)                         |
| <b>Ustekinumab</b>                   | Ac monoclonal contra la subunidad                                              | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de virus hepatotropos y tuberculosis latente                                                                                                                                                            | Aprobado en adolescentes                                                            |
| <b>Secukinumab</b>                   | Ac monoclonal dirigido contra la IL-17A                                        | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de tuberculosis latente<br>Típico aumento de incidencia de candidiasis mucocutánea<br>Contraindicaciones:<br>• Enfermedad inflamatoria intestinal                                                       | Se puede emplear en pacientes con artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante |
| <b>Ixekizumab</b>                    | Ac monoclonal dirigido contra la IL-17A                                        | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de tuberculosis latente<br>Típico inflamación en el lugar de inyección<br>Contraindicaciones:<br>• Enfermedad inflamatoria intestinal                                                                   | Se puede emplear en pacientes con artropatía psoriásica<br>Aprobado en niños        |
| <b>Brodalumab</b>                    | Ac monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-17                          | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de tuberculosis latente<br>Contraindicaciones:<br>• Enfermedad inflamatoria intestinal                                                                                                                  | Única IL-17 que está dirigida contra el receptor                                    |
| <b>Tildrakizumab</b>                 | Ac monoclonal contra la subunidad p19 de la IL23                               | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de tuberculosis latente                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |
| <b>Guselkumab</b>                    | Ac monoclonal contra la subunidad p19 de la IL23                               | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de tuberculosis latente                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |
| <b>Risankizumab</b>                  | Ac monoclonal contra la subunidad p19 de la IL23                               | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones                                                                                                                                                                                                                         | Estudio con pacientes con TBC latente, no reactivación                              |
| <b>Bimekizumab</b>                   | Ac monoclonal contra la IL17A, IL17F, y el heterodímero IL17AF                 | Subcutánea            | Aumento del riesgo de infecciones<br>Reactivación de tuberculosis latente<br>Contraindicaciones:<br>• Enfermedad inflamatoria intestinal                                                                                                                  | Única IL-17 que bloquea selectivamente los subtipos A, F y su heterodímero AF       |
| <b>Spesolimab</b>                    | Ac monoclonal contra la IL36                                                   | Intravenosa           | Aumenta el riesgo de infecciones, inflamación en el lugar de inyección<br>Náuseas y síntomas digestivos                                                                                                                                                   | Único tratamiento aprobado para la psoriasis pustulosa                              |

**Tabla 6.3.** Terapias biológicas en psoriasis ► MIR 17-18, 26 .

## 6.2. Liquen plano

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria, idiopática, que afecta a ambos sexos por igual, con mayor frecuencia en la edad media de la vida. Normalmente el liquen plano se ha relacionado con el VHC, virus que causa la hepatitis, (LiCenplano); hoy en día dicha relación está en discusión **MIR** 15-16, 212.

### ■ Clínica

Cursa con pápulas planas, poligonales, rojo-violáceas, muy pruriginosas, que se localizan en la cara flexora de muñecas y antebrazos, tobillos, región lumbosacra y flancos. En su superficie, puede observarse un reticulado blanquecino (estrías de Wickham) (**Figura 6.3A**).

En un 60-70% de los casos, hay lesiones en las mucosas oral (**Figura 6.3B**) y genital que característicamente se presentan como lesiones reticuladas blanquecinas. En ocasiones, estas lesiones mucosas son erosivas y de difícil tratamiento, con riesgo aumentado de degenerar en un carcinoma epidermoide. También pueden presentar alteraciones ungueales en forma de *pterygium*.



**Figura 6.3.** Liqueen plano: clínica. (A) Liqueen plano, reticulado blanquecino con estrías de Wickham. (B) Liqueen plano de mucosa oral con lesiones reticuladas blanquecinas.

Existen variantes específicas como el liquen plano anular, en mucosa genital o el liquen plano hipertrófico en región pretibial. El liquen planopilaris (véase subtema 10.4 de este manual) se considera una entidad relacionada, pero distinta.

El liquen plano (sobre todo la variante oral erosiva) se ha relacionado con la infección por virus de la hepatitis C, aunque actualmente esta asociación es dudosa.

*Recuerda*

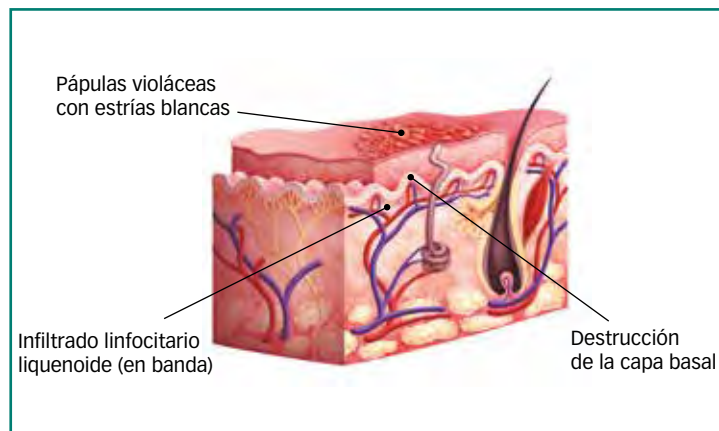
- Regla mnemotécnica: el liquen plano es la enfermedad de las 4P: Pápulas, Poligonales, Planas y Pruriginosas.

*Recuerda*

- Una placa blanquecina de bordes bien definidos en la mucosa oral se denomina LEUCOPLASIA, y debe hacerse biopsia para descartar su degeneración a un carcinoma escamoso.

### ■ Histología

La histología del liquen plano es: acantosis irregular con papilas “en dientes de sierra”, hiperqueratosis con hipergranulosis, queratinocitos apoptóticos (cuerpos de Civatte) y un infiltrado inflamatorio “en banda” en la unión dermoepidérmica (**Figura 6.4** y **Tabla 6.1**).



**Figura 6.4.** Reacción linfocítica de interfase (liquen plano).

### ■ Tratamiento

El tratamiento se realiza con corticoides tópicos y antihistamínicos orales en casos leves. En casos graves o refractarios al tratamiento tópico, se pueden emplear corticoides orales, fototerapia, acitretino, metotrexato, ciclosporina o fármacos biológicos.

*Recuerda*

- En la psoriasis no se emplean corticoides sistémicos; en el liquen plano pueden indicarse.

## 6.3. Pitiriasis rosada de Gibert

La pitiriasis rosada de Gibert es una dermatosis aguda, autolimitada, que afecta fundamentalmente a adultos jóvenes. Es de origen desconocido, aunque se sospecha una etiología vírica (se especula su relación con el herpes virus tipo 6 y tipo 7).

### ■ Clínica

La erupción comienza por una placa de 2-5 cm de diámetro, eritematosa, con un collarite descamativo central frecuentemente localizada en el tronco (medallón heráldico) (**Figura 6.5**).

Aproximadamente una semana después aparecen en el tronco y en la raíz de los miembros pápulas ovaladas, de características similares al medallón pero más pequeñas, distribuidas según las líneas de tensión de la piel, imagen que habitualmente se ha definido como “en árbol de navidad”. Suele ser asintomática, aunque a veces asocia prurito. Las lesiones pueden durar 4-8 semanas, y desaparecen sin dejar cicatriz.





Figura 6.5. Píntiriasis rosada: máculas eritematodescamativas.

## ■ Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es clínico. La erupción remite espontáneamente, por lo que si no hay mejoría en 2 meses, hay que reevaluar el diagnóstico.

No precisa tratamiento, aunque, si el paciente refiere prurito, se pueden plantear corticoides tópicos o antihistamínicos orales como tratamiento sintomático.

La Figura 6.6 resume las diferentes enfermedades eritematodescamativas ya estudiadas, así como la dermatitis seborreica, que se tratará en el siguiente tema.

## 6.4. Píntiriasis rubra pilaris

La píntiriasis rubra pilaris, es una erupción papuloescamosa de gravedad variable y de etiología incierta.

### ■ Clínica

Aunque existen hasta 6 formas, hay puntos clave en la clínica. Por un lado, la existencia de una hiperqueratosis folicular sobre áreas perifoliculares eritematosas resulta un hallazgo clave. Se observan pápulas eritematosas ásperas que se distribuyen fundamentalmente en el dorso de las manos y en el tronco, con tendencia a confluir en grandes placas que dejan de manera característica áreas indemnes o «islotes» de piel sana (Figuras 6.7 y 6.8).



Figura 6.7. Placas anaranjadas coalescentes descamativas que dejan pequeños "islotes" de piel sana respetada (flechas).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>DERMATITIS SEBORREICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Áreas seborreicas: cuero cabelludo, cejas, surcos nasogenianos, retroauricular, preesternal, ingle</li> <li>• Eritema + descamación amarillenta grasienta</li> <li>• Costra láctea, falsa tiña amiantácea, eritrodermia de Leiner</li> <li>• Intensa en enfermedades neurológicas y sida</li> </ul>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>PITIRIASIS RUBRA PILARIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tronco y extremidades con los típicos islotes blancos de piel indemne</li> <li>• Pápulas hiperqueratósicas foliculares (dorso dedos) junto a eritema anaranjado extenso</li> <li>• Hiperqueratosis palmoplantar amarillenta</li> <li>• Inicio brusco, luego cronificación. En muchos casos tiene un curso oscilante</li> </ul> |
| <p><b>DARIER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caras laterales del cuello, centro del tronco y áreas seborreicas</li> <li>• Pápulas pequeñas marrónáceas malolientes. Peor con el sol</li> <li>• Disqueratosis (típica)</li> <li>• Depresiones puntiformes en palmas y plantas; alteraciones ungueales en V</li> </ul>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>1. Dermatitis</b><br/> <b>2. Darier</b><br/> <b>3. Liquen plano</b><br/> <b>4. Píntiriasis rubra pilaris</b><br/> <b>5. Psoriasis</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>LIQUEN PLANO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caras de flexión de antebrazo y pierna, mucosa oral, sacro</li> <li>• Pápulas poligonales violáceas, brillantes</li> <li>• Signos: estrías de Wickham, reticulado, cuerpos coloides de Civate</li> <li>• Autoinmunitaria</li> <li>• Poco frecuente pero típico: espinocelular oral, pterigium ungueal, alopecia irreversible</li> </ul> | <p><b>PSORIASIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Codos, rodillas, cuero cabelludo, zonas de roce</li> <li>• Placa eritematosa cubierta por escama blanco-plateada</li> <li>• Signos (Brocq): bujía, rocío de Auspitz, membrana de Duncan-Buckley con paraqueratosis</li> <li>• Papilomatosis, acantosis, hipogranulosis. Neutrófilos (Munro y Kogoj)</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Figura 6.6. Enfermedades eritematodescamativas. Características básicas.





**Figura 6.8.** Queratodermia anaranjada típica de la pitiriasis *rubra pilaris*.

La afectación palmoplantar es también típica. Esta se manifiesta en forma de una queratodermia descamativa y brillante de tonalidad amarillenta-naranja.

## ■ Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es clínico, aunque debido a que, sobre todo en fases iniciales, presenta importantes diagnósticos diferenciales, la biopsia cutánea, puede ayudarnos.

Los tratamientos tópicos como los corticoides, el tazaroteno, el calcipotriol, y los queratolíticos pueden ser útiles en formas localizadas o como adyuvantes. Los retinoides sistémicos se consideran actualmente el tratamiento de primera línea para formas generalizadas o más graves. Se han empleado también fármacos como el metotrexate, la ciclosporina o incluso los fármacos biológicos como anti-TNF.

## Casos clínicos

**Acude a consulta un paciente de 72 años, hipertenso, diabético y obeso con psoriasis limitada a codos y rodillas de 2 meses de evolución, y que presenta escasa mejoría con hidrocortisona tópica al 1%. Señalar la opción más ventajosa para este paciente.**

- 1) Dado el fracaso de tratamiento tópico, lo más indicado sería iniciar tratamiento con ciclosporina oral, vigilando función renal.
- 2) En este momento el tratamiento más adecuado es el metotrexato vía oral, ya que el paciente no ha presentado mejoría con tratamientos tópicos.
- 3) Dado lo refractario del cuadro, sería conveniente un ciclo corto de prednisona oral.
- 4) Dado que la hidrocortisona al 1% tópica es un corticoide de baja potencia, se podría plantear tratamiento combinado con betametasona y calcipotriol tópicos.

**RC: 4**

**Paciente varón de 42 años, exusuario de drogas por vía parenteral, acude a consulta por cuadro que se inició hace 4 meses con pápulas muy pruriginosas en zona ventral de antebrazos y región glútea. Refiere que su médico de Atención Primaria le pautó tratamiento con corticoide tópico y ha experimentado mejoría parcial. Señale la opción incorrecta:**

- 1) Ante la sospecha de liquen plano se podría realizar biopsia confirmatoria de una de las lesiones del antebrazo.
- 2) Dados los antecedentes y el cuadro clínico que presenta, sería conveniente realizar un cribado de virus hepatotrofos.
- 3) Es posible que el paciente presente afectación asintomática de la mucosa oral.
- 4) Si se confirma el diagnóstico de sospecha, el tratamiento de elección serían los antipalúdicos de síntesis.

**RC: 4**

**En el tratamiento de la psoriasis, señalar la asociación incorrecta:**

- 1) Ciclosporina: nefrotoxicidad.
- 2) Metotrexato: hepatotoxicidad.
- 3) Acitretino: inmunosupresión.
- 4) Psoralenos: fotosensibilidad.

**RC: 3**

**Acude a la consulta de Atención Primaria un paciente de 38 años que presenta desde hace 4 meses aparición progresiva de eritema generalizado y descamación intensa, que en la actualidad ocupa prácticamente la totalidad de la superficie corporal, respetando mucosas. Refiere encontrarse muy cansado y en consulta se objetiva tiritona y exfoliación masiva en forma de escama finas y amarillentas. Presenta escoriaciones por rascado, edema con fovea de ambas piernas hasta las rodillas y adenopatías de características inflamatorias en axilas e ingles. Niega consumo reciente de medicamentos y productos de herbolario. Señale la opción incorrecta.**

- 1) El paciente presenta una eritrodermia, lo más adecuado sería derivarlo a urgencias hospitalarias para posible ingreso y estudio del cuadro.
- 2) Los edemas que presenta el paciente podrían deberse a la hipoproteínemia secundaria a la exfoliación.
- 3) Entre las causas de eritrodermia a descartar en este paciente se encuentran la dermatitis atópica, la psoriasis y el linfoma cutáneo, por lo que sería conveniente realizar un estudio histológico.
- 4) Dado que no ha realizado ningún tratamiento, debería pautarse tratamiento tópico con corticoide de potencia media y ver la evolución.

**RC: 4**



# Eccemas

## Orientación MIR

De las enfermedades que cursan con eccemas la más importante es la dermatitis atópica, sobre todo su clínica. De los eccemas de contacto es necesario aprender a distinguir el irritativo del alérgico.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 40; MIR 23-24, 198
- ▶ MIR 19-20, 10
- ▶ MIR 16-17, 30

## Conceptos clave

- El eccema agudo se caracteriza por producir vesículas, e histológicamente por la espongirosis.
- El eccema de contacto alérgico es de origen inmunológico, no así el irritativo.
- Las pruebas epicutáneas son positivas en el eccema de contacto alérgico.
- El alérgeno más frecuente en mujeres es el níquel; en varones, el cromo.
- La dermatitis atópica suele acompañar varios estigmas cutáneos. El más importante es la piel seca o xerosis.
- El síntoma fundamental de la dermatitis atópica es el prurito.
- Dupilumab y tralokinumab son fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica grave.
- Los inhibidores de las JAK (upadacitinib, baricitinib, abrocitinib) son nuevos fármacos administrados por vía oral para el tratamiento de la dermatitis atópica grave.
- La dermatitis seborreica afecta al 3-4% de la población, pero en el VIH es mucho más frecuente (véase el manual de Enfermedades infecciosas).
- Existe un hongo, *Malassezia furfur*, implicado en la patogenia de la dermatitis seborreica.
- La dermatitis seborreica produce eritema y escamas amarillentas en la región centofacial.

## 7.1. Definición, clínica y clasificación

El eccema es un patrón clinicopatológico de **inflamación cutánea** debido a múltiples etiologías. Su primera manifestación es casi siempre el prurito. En función del tiempo de evolución, se distinguen **tres fases sucesivas**, con sus respectivas lesiones características:

1. **Eccema agudo:** eritema, edema, vesiculación-ampollas, exudación.
2. **Eccema subagudo:** lesiones descamativas y descamación.
3. **Eccema crónico:** liquenificación, grietas, fisuración. Es necesario el rascado mantenido para que aparezcan este tipo de alteraciones.

En la **fase aguda** predominan lesiones "líquidas", tanto clínicamente (vesícula, ampollas) como histológicamente (espongiosis o edema intercelular en la epidermis) y suelen beneficiarse de tratamientos de base "líquida" (fomentos, soluciones, lociones). En **fases crónicas**, prevalecen las lesiones "secas" con hiperqueratosis y liquenificación. La liquenificación resulta de un engrosamiento y endurecimiento de la piel, con acentuación de sus pliegues, por rascado crónico debido al prurito. Las lesiones crónicas se benefician de tratamientos con preparados grasos (cremas, pomadas, ungüentos).

Los eccemas se pueden clasificar como sigue:

- Eccemas de contacto: alérgicos o irritativos.
- Eccema atópico.
- Eccema seborreico.
- Otros eccemas.

## 7.2. Eccemas de contacto

Hay que distinguir entre el eccema de contacto alérgico y el irritativo.

### ■ Eccema de contacto alérgico

Su aparición está mediada inmunológicamente (hipersensibilidad tipo IV) frente a agentes extraños, adquiridos por penetración percutánea. Precisa una sensibilización previa al alérgeno.

#### Clínica

Pueden existir formas agudas y crónicas, dependiendo de la localización de las lesiones y del lugar de contacto con el alérgeno. Un sitio frecuente es el dorso de las manos (**Figura 7.1**), sobre todo en los de origen profesional.



**Figura 7.1.** Eccema de contacto alérgico.

Las lesiones del eccema alérgico pueden aparecer en localizaciones distintas de la zona de contacto con el alérgeno, dato que lo diferencia del eccema irritativo (en este, las lesiones se presentan exclusivamente en las zonas de contacto con el irritante).

### Alérgenos más frecuentes

Existe un gran número de sustancias potencialmente sensibilizantes, tanto en la vida cotidiana como en el mundo profesional. Los más comunes son:

- **Níquel.** Es más frecuente en mujeres, en relación con la bisutería.
- **Cromo.** Es más prevalente en varones, presente en el cemento (albañiles), en la bisutería y en los calzados de cuero.
- **Otros.** Parafenilendiamina (tintes de pelo y tatuajes de henna), fragancias, conservantes (isotiazolinona y metilisotiazolinona, de creciente importancia en nuestro medio en los últimos años), fármacos tópicos (neomicina, antihistamínicos, procaína), entre otros.

### Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la anamnesis y se apoya en las pruebas epicutáneas de contacto. La distribución y cronología de las lesiones eccematosas son de gran ayuda para establecer el diagnóstico de sospecha. Entre las más frecuentes se encuentran la dermatitis alérgica de contacto (DCA) al níquel, que se ha de sospechar en pacientes que tienen eccema en la región de roce con el botón del pantalón o hebilla del cinturón, en la muñeca en portadores de reloj o en los lóbulos de las orejas en el caso de los pendientes de bisutería; la alergia a la parafenilendiamina (PPD), que dará lugar a prurito intenso y edema fronto-orbitario tras tinciones capilares que la contengan o reacciones eccematosas en tatuajes de henna adulterada con la misma; o la alergia al kathón, un conservante muy ubicuo presente en una gran cantidad de cosméticos que producirá lesiones eccematosas parcheadas asimétricas en región facial y tronco, diferentes a las que podemos ver en la dermatitis atópica o seborreica.

Una vez establecido el diagnóstico de sospecha, se deben realizar pruebas epicutáneas de contacto.

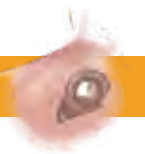
Estas últimas se realizan una vez resueltas las lesiones, aplicando parches con alérgenos sobre la piel sana, dejándolos en contacto con la piel durante 48 horas. Se lee a las 48 y a las 96 horas. Se mide cualitativamente la intensidad de la reacción: negativa, positiva débil (eritema), positiva fuerte (pápulas-vesículas) o positiva extrema (ampollas).

### ■ Eccema de contacto irritativo

Es más frecuente que el alérgico. Consiste en una reacción inflamatoria no inmunológica debida al contacto con agentes externos que producen un daño dermoepidérmico directo. A diferencia del eccema alérgico, puede ocurrir al primer contacto con dichos agentes y solo afectará a la zona que haya estado en contacto con el mismo. Los agentes pueden ser químicos o físicos: jabones, detergentes alcalinos, disolventes, calor, frío, fricción, microtraumatismos...

#### Clínica

Este tipo de eccema suele ser menos agudo que el eccema alérgico. En él, predomina el eritema, escozor, descamación y fisuración (eccema subagudo-crónico) sobre el prurito intenso y vesiculación de las formas más agudas.



El cuadro más frecuente es el eccema crónico de manos irritativo, muy característico en meses fríos y en amas de casa o profesionales que realizan lavados de manos frecuentes (sanitarios, técnicos de limpieza...) donde el agua y los jabones dañan la epidermis reiteradamente. Pueden existir complicaciones como la sobreinfección por *Staphylococcus aureus* o infecciones diseminadas por virus herpes simple (eccema herpético o erupción variceliforme de Kaposi). El diagnóstico es clínico y se apoya en unas pruebas epicutáneas negativas o no relevantes que descartan el componente alérgico.

## Tratamiento

Es necesario evitar los alérgenos o los irritantes responsables. Se emplean los corticoides tópicos (y orales en casos agudos y/o extensos), los emolientes y los antihistamínicos sistémicos.

En la **Tabla 7.1** se resumen los principales aspectos, comparados, de los eccemas de contacto.

|                                 | ALÉRGICO                                                                                                                                                                                             | IRRITATIVO                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Mecanismo</b>                | Hipersensibilidad tipo IV                                                                                                                                                                            | No inmunológico                                 |
| <b>Clínica</b>                  | Agudo: vesículas-ampollas<br>Subagudo: costras-descamación<br>Crónico: liquenificación-fisuración                                                                                                    |                                                 |
| <b>Localización</b>             | Dorso de manos                                                                                                                                                                                       | Toda la mano<br>Más frecuente en atópicos       |
| <b>Sustancia que lo produce</b> | Níquel: mujeres (bisutería)<br>Cromo: varones (cemento, bisutería, calzado)<br>Parafenilendiamina (tintes peluquerías)<br>Medicamentos tópicos (neomicina)<br>Conservantes (iso/metilisotiazolinona) | Jabones<br>Detergentes alcalinos<br>Disolventes |
| <b>Diagnóstico</b>              | Pruebas epicutáneas positivas                                                                                                                                                                        | Pruebas epicutáneas negativas                   |

**Tabla 7.1.** Eccemas de contacto (alérgico frente a irritativo).

## Recuerda

- Salvo en Oftalmología, en Dermatología, los antihistamínicos tópicos siempre deben evitarse.

## 7.3. Eccema atópico

Es un trastorno inflamatorio de la piel, de curso crónico y recidivante, que afecta a un 12-15% de la población infantil. Inicialmente se manifiesta por piel seca y prurito.

## ■ Etiopatogenia

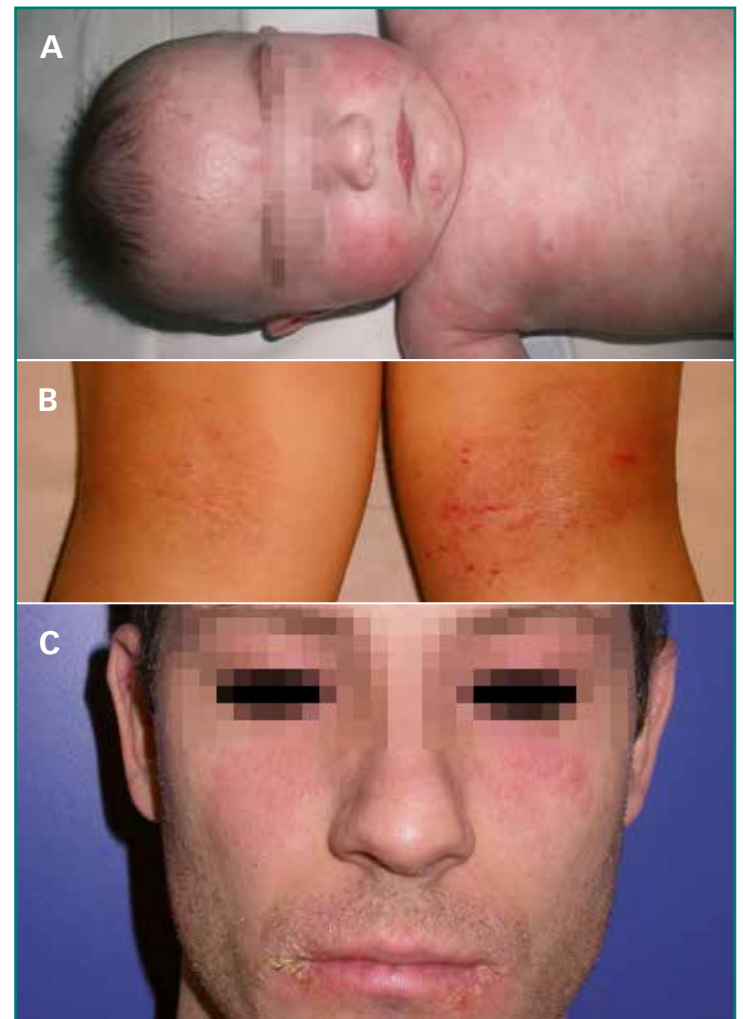
Es un trastorno hereditario poligénico y multifactorial que se basa en la síntesis anómala de proteínas estructurales epidérmicas (filagrina) y un estado inmunológico hiperreactivo; suele observarse en el contexto personal y/o familiar de una "diátesis atópica" (asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica), una tendencia a presentar una respuesta inflamatoria exagerada ante los estímulos. Se consideran factores importantes en el desarrollo del eccema la alteración de la permeabilidad cutánea y poseer unas caracte-

rísticas especiales de la respuesta inmunitaria. Existen numerosos factores desencadenantes y mantenedores de los brotes de eccemas: aeroalérgenos (ácaros del polvo: *D. pteronyssimus*), antígenos bacterianos (*S. aureus*), alimentos (ovoalbúmina), estrés psicológico...

## ■ Clínica

Se manifiesta con xerosis (piel seca), eccemas recidivantes en localizaciones determinadas y prurito. Las primeras manifestaciones suelen ser en la infancia, aunque pueden aparecer en cualquier momento de la vida. Generalmente la sintomatología mejora con la edad. Pueden distinguirse tres fases:

1. **Lactante.** Alrededor de los 3 meses. Predominan el eritema y las pápulas en el cuero cabelludo y en la cara (respetando el triángulo nasogeniano) (**Figura 7.2A**) ▶ MIR 19-20, 10.
2. **Infantil.** Son lesiones secas, liquenificadas en flexuras antecubital y poplítea (**Figura 7.2B**) ▶ MIR 23-24, 40; MIR 16-17, 30.
3. **Adulto.** Son lesiones secas, subagudas-crónicas en cara, cuello, flexuras y dorso de manos (**Figura 7.2C**).



**Figura 7.2.** Dermatitis atópica: clínica. (A) Dermatitis atópica del lactante. (B) Dermatitis atópica infantil. (C) Dermatitis atópica del adulto, con xerosis, placa de eccema y queilitis.

El prurito es un síntoma casi constante de la dermatitis atópica. Los pacientes con dermatitis atópica son más susceptibles al efecto de los irritantes cutáneos. Existen otros signos menores de atopia, enfermedades asociadas y estigmas físicos que se presentan en la **Tabla 7.2**.



| FORMAS MENORES DE ATOPIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ESTIGMAS DE ATOPIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ENFERMEDADES CUTÁNEAS ASOCIADAS                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Queilitis descamativa</p> <p>Pitiriasis alba</p> <p>Eccema atópico de manos</p> <p>Dermatitis del pezón</p> <p>Dishidrosis</p> <p>Pulpitis digital crónica o dermatosis plantar juvenil</p> <p>Eccema numular</p> <p>Prurigo simple (escrófalo)</p> <p>Prurigo nodular</p> <p>Neurodermatitis crónica circunscrita (líquen simple crónico)</p> | <p>Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan</p> <p>Signo de Hertoghe (desaparición cola de cejas)</p> <p>Hiperlinealidad palmar. Infecciones cutáneas más frecuentes y graves</p> <p>Lengua geográfica</p> <p>Piel seca ictiosiforme</p> <p>Palidez perioral</p> <p>Eritema malar</p> <p>Cataratas</p> <p>Queratocono</p> | <p>Ictiosis vulgar</p> <p>Alopecia areata</p> <p>Vitiligo</p> <p>Síndrome de Netherton (ictiosis lineal circunfleja y tricomexis <i>invaginata</i>)</p> |

Tabla 7.2. Eccema atópico.

## Tratamiento

En los últimos años, se han incorporado **nuevas moléculas** ► **MIR 23-24, 198** al arsenal terapéutico de la dermatitis atópica, que han demostrado **gran efectividad** en el control del prurito y de las lesiones eccematosas, las cuales en ocasiones suponen una gran merma en la calidad de vida de estos pacientes y son potencial fuente de complicaciones tanto orgánicas como psiquiátricas.

Habitualmente, en el **tratamiento** de la atopía se utiliza una “escalera **terapéutica**” (Tabla 7.3) por la que se va avanzando si es necesario y a media que empeora la enfermedad, teniendo en cuenta que se trata de un proceso crónico sujeto a periodos de remisión y de empeoramiento.

Las herramientas terapéuticas disponibles son:

- **Medidas generales.** Baños con avena, jabones extragrasos sin detergentes u oleogeles, emolientes, prendas de algodón, curas húmedas. Relajación y descanso psicológico.
- **Tratamientos tópicos:**
  - **Corticoides tópicos.** Para lesiones leves y moderadas. Es necesario recordar que su uso crónico puede tener efectos secundarios locales y sistémicos.
  - **Inmunomoduladores tópicos (tacrolimus, pimecrolimus).** Aprobados para la dermatitis atópica en pacientes mayores de 3 meses en caso de pimecrolimus y de 2 años en el de tacrolimus al 0,03%. A costa de una menor potencia, no presentan los efectos secundarios locales que tienen los corticoides ni atrofia o efecto rebote tras su uso continuado, por lo que son de gran utilidad para tratamiento de localizaciones especiales (párpados, genitales, axilas...) y formas crónicas recurrentes.
- **Tratamientos físicos:**
  - **Fototerapia.** Tanto los UVB de banda estrecha como los PUVA han demostrado efectividad temporal.
- **Tratamientos orales:**
  - **Antihistamínicos orales.** Alivian el prurito y pueden provocar sedación leve. No deben emplearse tópicos, puesto que es posible que

ocasionen fotosensibilidad. Son menos efectivos para el control del prurito que en otras enfermedades histaminérgicas (urticaria, picaduras de insecto, reacciones de hipersensibilidad...).

- **Corticoides orales.** Para brotes agudos, en ciclos cortos y no como mantenimiento. La suspensión súbita puede ocasionar efecto rebote.
- **Inmunomoduladores clásicos.** La **ciclosporina A** es el único inmunomodulador clásico aprobado para el eccema atópico moderado-grave del adulto que no ha respondido a otras alternativas.

### Nuevas terapias:

Como norma general y atendiendo a cuestiones farmacoeconómicas y de gestión sanitaria, de manera previa al inicio de cualquiera de las nuevas terapias, suele ser necesario haber realizado tratamiento previo con ciclosporina A, salvo contraindicación expresa al mismo.

### Fármacos biológicos de administración subcutánea:

- › **Dupilumab** ► **MIR 23-24, 198**. Anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-4 y la IL-13. Estas son clave en la vía Th2 implicada en la patogenia de esta entidad. Ha sido el primer tratamiento biológico indicado para la dermatitis atópica grave y el que cuenta con un mayor número de aprobaciones para tratar patologías de la vía Th2 (asma, poliposis nasosinusal, esofagitis eosinofílica). El principal efecto adverso es la aparición de conjuntivitis (3-6% de pacientes), que generalmente no requiere la suspensión del tratamiento. Está aprobado para pacientes mayores de 6 meses con dermatitis atópica grave, candidatos a tratamiento sistémico.
- › **Tralokinumab.** Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la IL-13 y se encuentra aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes de 12 años en adelante. Al igual que dupilumab, el tralokinumab posee un perfil muy favorable de efectos adversos al no tener gran efecto inmunosupresor.

Los fármacos biológicos para la atopía pueden estar indicados en casos seleccionados para el tratamiento de dermatitis atópica moderada no grave en pacientes en los que esté contraindicada

|                   |                                                                                                                                                                           |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ATOPIA GRAVE      | Ciclosporina, dupilumab, tralokinumab, upadacitinib, baricitinib, abrocitinib.                                                                                            |
| ATOPIA MODERADA   | Fototerapia. Corticoides orales en los brotes. Valorar periodos de tratamiento con ciclosporina.                                                                          |
| ATOPIA LEVE       | Corticoides tópicos en los brotes, solos o con inhibidores de la calcineurina tópicos de mantenimiento.                                                                   |
| MEDIDAS GENERALES | Medidas generales: emolientes, prendas de algodón, evitar detergentes, duchas cortas con agua tibia, evitar elementos desencadenantes de los brotes, educación sanitaria. |

Tabla 7.3. Escalera terapéutica de la dermatitis atópica.



la inmunosupresión sistémica con ciclosporina (neoplasias, infecciones crónicas, otros tratamientos inmunosupresores concomitantes...).

• **Inhibidores de las Janus quinasas (JAK): upadacitinib, baricitinib, abrocitinib**

Son fármacos que inhiben de forma rápida, selectiva y reversible las JAK, proteínas encargadas de la transducción de las señales que regulan la síntesis de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento implicados en la hematopoyesis.

Poseen un perfil más inmunosupresor que los fármacos biológicos y pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con múltiples factores de riesgo (FRCV), lo que obliga a realizar controles analíticos más estrechos o evitar su uso en determinados pacientes (múltiples FRCV, infecciones crónicas, antecedente de neoplasias...).

Su pequeño tamaño molecular posibilita que sean administrados por vía oral diariamente, y su escasa vida media permite revertir rápidamente el efecto inmunosupresor tras su suspensión.

## 7.4. Eccema seborreico

La dermatitis seborreica consiste en pápulas o placas eritematodescamativas situadas en áreas sebáceas, como cuero cabelludo, región centrofacial (Figura 7.3), axilas, ingles y línea media del tronco.

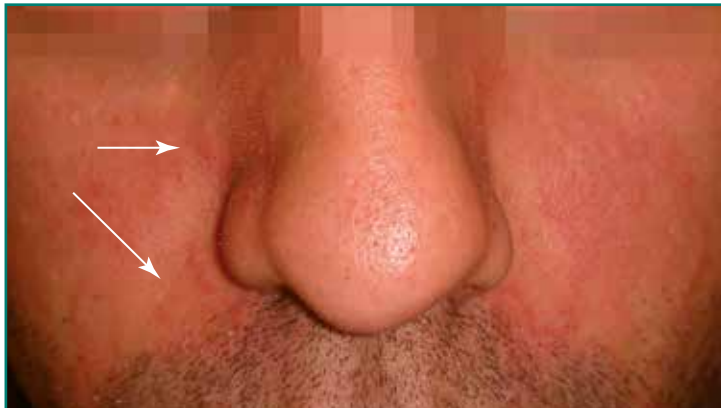


Figura 7.3. Dermatitis seborreica.

### ■ Etiología

La etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con una respuesta inmunitaria anormal al hongo patógeno *Malassezia furfur* (anteriormente conocido como *Pityrosporum ovale*). Es más frecuente e intensa cuando se asocia a procesos neurológicos como Parkinson o accidentes cardiovasculares [AVC]), y alcoholismo e inmunodeficiencias sida.

### ■ Clínica

Suele manifestarse como pápulas o placas eritematodescamativas untuosas en el cuero cabelludo (costra láctea en el caso de los neonatos), en la zona central de la cara, en la región esternal, en las axilas y/o en las ingles

► MIR 19-20, 10.

### Recuerda

- La enfermedad de Letterer-Siwe, un tipo de histiocitosis, puede producir lesiones similares a la dermatitis seborreica del lactante. A diferencia de esta, la enfermedad de Letterer-Siwe se asocia a linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.

En el neonato puede generalizarse y causar la eritrodermia de Leiner, y en el adulto es posible que asocie blefaritis. El diagnóstico diferencial incluye el eccema atópico en la forma del lactante ► MIR 19-20, 10, y en el adulto el lupus eritematoso subagudo o la pitiriasis rosada cuando afecta al tronco, y la psoriasis invertida cuando lo hace a los pliegues.

### Recuerda

- No se deben confundir las palabras clave del impétigo (costras amarillentas) con las de la dermatitis seborreica (escamas amarillentas).

## ■ Tratamiento

El tratamiento del eccema seborreico se realiza con antifúngicos (imidazólicos o piroctona-olamina) y/o con corticoides suaves tópicos. En el cuero cabelludo suele asociarse a un queratolítico (como el ácido salicílico).

El uso de inhibidores de calcineurina tópicos (pimecrolimus, tacrolimus) ha demostrado su eficacia y se suelen usar para el tratamiento de mantenimiento o los brotes leves.

## 7.5. Otras formas de eccema

Existen **otras formas de eccema**, como por ejemplo las siguientes:

- **Dishidróico.** Vesículas y/o descamación en caras laterales de los dedos de manos y pies, palmas y plantas, muy pruriginosas, recurrentes.
- **Numular.** Es un eccema localizado, con placas eritematodescamativas redondeadas de curso recidivante. Se cree que es de origen multifactorial.
- **Xerodérmico o craquelé.** Xerosis intensa con piel resquebrajada, típica en piernas de ancianos. Se relaciona con factores productores de xerosis: atrofia cutánea, clima frío y seco, uso de diuréticos...
- **De estasis.** Ocurre en pacientes con insuficiencia venosa. Tiene una etiopatogenia múltiple: irritación, sensibilizaciones, sobreinfecciones, todo ello sobre una piel previamente dañada.
- **Fotoinducidos.** Son lesiones eccematosas que aparecen tras la administración tópica o sistémica de una sustancia que actúa como fotosensibilizante tras la exposición a la luz.
- **Neurodermatitis o liquen simple crónico.** Eccema de curso crónico debido al rascado persistente de la lesión; esta se liquenifica (engrosamiento de la epidermis). Suele ser una placa eritematodescamativa única en la nuca, en los tobillos o en el área perigenital, y está muy relacionado con el estrés psicológico.

## Casos clínicos

Paciente mujer de 32 años que 3 días después de aplicarse un tinte capilar para cubrir sus primeras canas comienza con eritema, edema y vesiculación en zona de cuero cabelludo, orejas y zona alta de la frente. Refiere que es la primera vez que emplea un tinte capilar. Nunca antes había tenido problemas de piel, salvo una vez en la playa cuando a los 7 días de realizarse un falso tatuaje de "henna negra", comenzó con mucho prurito, eritema y edema en la zona del mismo que cedió con corticoides tópicos. Señalar la correcta:

- 1) Presenta una reacción alérgica a los perfumes contenidos en el tinte que se usan para disminuir el olor a amoníaco.
- 2) Probablemente presente una pediculosis *capitis*.
- 3) Se trata de una tiña del cuero cabelludo que ha empeorado tras la aplicación del tinte.
- 4) Lo más probable es que se trate de un eccema alérgico de contacto a parafenilendiamina contenida en el tinte capilar. Asimismo, se pudo sensibilizar años antes con el tatuaje de "falsa henna", ya que la parafenilendiamina también está en estos preparados.

RC: 4

¿Qué tratamiento de los siguientes se usaría como primera elección en el tratamiento de la dermatitis seborreica facial de un paciente varón de 32 años sin ningún otro antecedente de interés?

- 1) Ketoconazol gel como tratamiento de mantenimiento y corticoides tópicos de baja potencia en los brotes.
- 2) Metronidazol gel de mantenimiento y ketoconazol gel en los brotes.
- 3) Corticoides tópicos de baja potencia como tratamiento de mantenimiento, aumentando la potencia en los brotes.
- 4) Mupirocina tópica, dado el posible papel patogénico de *Pityrosporum ovale* en la patogénesis de la dermatitis seborreica.

RC: 1

Antonio, de 57 años, es cocinero y tiene dermatitis atópica desde los 5 años de edad. Como otros antecedentes destacan el asma, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la dislipemia, y cierto deterioro de la función renal en seguimiento por nefrología. Fue intervenido hace 3 años de un carcinoma *in situ* laríngeo que precisó cordectomía. Desde hace varios meses, presenta lesiones eccematosas pruriginosas que abarcan el 60% de la superficie corporal, y que son más intensas en las flexuras, en el polo cefálico y en las manos, donde presenta hiperqueratosis y grietas dolorosas que le impiden realizar su trabajo con normalidad, lo cual le está afectando psicológicamente. Ha recibido varios ciclos de corticoides orales con mejoría únicamente parcial. Indica qué te parece más acertado sobre el caso:

- 1) Tiene una dermatitis atópica grave con un eccema de contacto probablemente alérgico sobreañadido en las manos, y le pautaría ciclosporina.
- 2) Tiene una dermatitis atópica grave con un eccema de contacto probablemente alérgico sobreañadido en las manos, y le pautaría abrocitinib.
- 3) Tiene una dermatitis atópica grave con un eccema de contacto probablemente irritativo sobreañadido en las manos, y le pautaría upadacitinib.
- 4) Tiene una dermatitis atópica grave con un eccema de contacto probablemente irritativo sobreañadido en las manos, y le pautaría dupilumab.

RC: 4



# Urticaria y angioedema

## Orientación MIR

Este es un tema poco preguntado en el MIR. Es necesario tener claro la lesión fundamental de la urticaria y diferenciarla de la urticaria-vasculitis. Hay que tener presente el edema angioneurótico como una forma peculiar de angioedema.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 20-21, 38
- ▶ MIR 18-19, 54

## Conceptos clave

- La urticaria se caracteriza por habones pruriginosos de menos de 24 horas de duración y puede acompañarse de angioedema.
- Cuando las lesiones duran más de 24 horas, está indicado realizar una biopsia en busca de una urticaria-vasculitis.
- La mayoría de las urticarias crónicas (aparición de lesiones durante más de 6 semanas) son idiopáticas.
- El edema angioneurótico familiar se debe a un déficit hereditario del inhibidor de la C1 esterasa y se manifiesta por brotes de angioedema sin habones.
- Un angioedema sin habones y sin antecedentes familiares debe obligar a buscar, entre otras, causas farmacológicas, siendo los IECA una causa frecuente del mismo.

## 8.1. Definición y etiopatogenia

En la urticaria se produce una liberación de mediadores inflamatorios (fundamentalmente histamina) que inducen vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, y causan un edema transitorio en piel o mucosas. La urticaria es un trastorno muy frecuente que puede afectar al 20% de la población en algún momento de la vida y puede ocurrir a cualquier edad.

A pesar de que lo más frecuente es que sea idiopática, se han descrito multitud de causas que pueden producir urticaria:

- **Idiopática.** La causa es desconocida en el 60% de las urticarias agudas. En las urticarias crónicas este porcentaje es mayor.
- **Infecciones.** Por virus, bacterias, parásitos (*Anisakis*), sobre todo en niños.
- **Reacciones mediadas por IgE.** Son responsables de las urticarias producidas por fármacos (p. ej., antibióticos), por picaduras, por alimentos, por frío o el dermatografismo sintomático.
- **Reacciones mediadas por complemento.** Como en la enfermedad del suero o en el angioedema hereditario.
- **Mecanismos no inmunológicos.** Producidos por sustancias que provocan una degranulación directa del mastocito (p. ej., opiáceos, ortigas) o asociadas a anomalías del metabolismo del ácido araquidónico (p. ej., urticaria por AINE).

## 8.2. Clínica

En la urticaria podemos encontrar dos tipos de lesiones:

- **Habones.** El edema se concentra en la dermis superficial. Es la lesión elemental y patognomónica de la urticaria. Se trata de pápulas o placas edematosas, rosadas o blanquecinas, que pueden aparecer en cualquier localización (**Figura 8.1**). Característicamente producen intenso prurito y por definición son evanescentes (cada lesión individual desaparece en menos de 24 horas).
- **Angioedema.** El edema se concentra en la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo de la piel y las mucosas. Suele ser doloroso y está peor definido que los habones.



Figura 8.1. Habones, urticaria aguda.

Normalmente, la urticaria está mediada por histamina y se manifiesta en forma de habones, pudiendo asociar o no angioedema. En caso de que nos encontremos un angioedema sin habones, habría que sospechar que esté mediado por bradiquinina, como en el caso del angioedema hereditario o del angioedema por los IECA o los AINE ► **MIR 20-21, 38**.

Si el habón persiste más de 24-48 horas en la misma localización, debe sospecharse una vasculitis urticarial o urticaria vasculitis y realizarse una biopsia cutánea para su diagnóstico. En estos casos no es raro que asocie hipocomplementemia y artralgias, y en la biopsia veríamos leucocitoclastia, ya que se trata de una forma de vasculitis.

El síntoma príncipe de la urticaria es el prurito. Puede acompañarse de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea), respiratorios (disnea, sibilancias) o cardiovasculares (taquicardia, hipotensión y sensación de "mareo").

La clasificación clínica de las urticarias distingue:

- **Urticarias agudas.** Los brotes persisten menos de 6 semanas.
- **Urticarias crónicas.** Los brotes persisten más de 6 semanas.

Además, las urticarias crónicas se pueden clasificar en:

- **Urticarias espontáneas.** Si no puede definirse ninguna causa de una urticaria espontánea, se la puede denominar urticaria idiopática.
- **Urticarias inducibles.** No aparecen de forma espontánea, sino que son inducidas por un estímulo exógeno:
  - **Urticarias físicas.** Inducidas por frío, calor, presión, luz solar...
  - **Urticarias colinérgicas.** Se producen debido a la liberación de acetilcolina que conduce a la activación mastocitaria y a la liberación de histamina. La suelen desencadenar factores que producen sudoración (p. ej., fiebre, ejercicio físico, alimentos picantes, etc.). Se manifiesta como habones de entre 1 y 2 mm, predominantemente en el tronco. Es típica de jóvenes y relacionada con el deporte.
  - **Urticaria acuagénica.** El contacto con agua a cualquier temperatura induce una erupción urticarial que suele durar menos de 1 hora y que no se debe confundir con el prurito acuagénico (sin lesiones cutáneas evidentes) característico de la policitemia vera.

*Recordar*

- La urticaria pigmentosa no es una forma de urticaria, sino una variante de mastocitosis.

## 8.3. Tratamiento

Si es posible, el tratamiento será etiológico. El tratamiento sintomático incluye:

- **Tratamiento de primera línea.** El tratamiento de elección de la urticaria es mediante los antihistamínicos orales de nueva generación (nunca tópicos). En caso de que no responda adecuadamente, se puede cuadruplicar la dosis de antihistamínicos, con lo que suelen desaparecer casi todas las urticarias. En casos graves o refractarios, podemos asociar un ciclo corto de corticoides sistémicos en pauta descendente. En casos graves con anafilaxia, está indicado administrar adrenalina.



- **Tratamiento de segunda línea.** En las urticarias crónicas que no responden a antihistamínicos  $\times 4$ , está indicado iniciar tratamiento con omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE).
- **Otros tratamientos.** Ciclosporina, antagonistas del receptor de leucotrienos, antihistamínicos H<sub>2</sub>.

## 8.4. Edema angioneurótico familiar de Quincke (angioedema hereditario)

El edema angioneurótico familiar de Quincke consiste en episodios recidivantes de edema del tejido celular subcutáneo y submucoso, que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. No cursa con habones, únicamente con angioedema, frecuentemente en manos, pies y cara (**Figura 8.2**). Afecta también a la mucosa intestinal y respiratoria (diarreas, vómitos, broncoespasmo). Se produce por un déficit real o funcional del inhibidor de la fracción C1 del complemento, de modo que aumenta la fracción C1 y esto aumenta a su vez la bradiquinina:

- **Tipo I.** Disminución de la concentración de C1 inhibidor.
- **Tipo II.** Concentración normal de C1 inhibidor, pero con disminución en su función.
- **Tipo III.** Concentración y función normales de C1 inhibidor. Parece relacionarse con mutaciones en el factor XII de la coagulación y con los estrógenos, aunque sigue habiendo muchos casos sin causa identificable.

Cuando es hereditario, tiene una herencia autosómica dominante. También puede ser adquirido en procesos como el lupus eritematoso, las neoplasias, las anemias hemolíticas o las crioglobulinemias.



**Figura 8.2.** Edema angioneurótico familiar de Quincke (angioedema hereditario).

## ■ Tratamiento

- **Profilaxis.** Danazol (anabolizante androgénico que incrementa la síntesis hepática del C1 inhibidor), antifibrinolíticos, concentrado de C1 inhibidor.
- **Crisis agudas.** Concentrado de C1 inhibidor intravenoso o icatibant (antagonista específico del receptor B<sub>2</sub> de bradiquinina). El plasma fresco congelado puede administrarse como alternativa. No existe evidencia de la efectividad de la adrenalina, así como de los corticosteroides o antihistamínicos ► **MIR 18-19, 54**.



## Casos clínicos

Adulto de 41 años que, desde hace un año, tiene brotes de lesiones habonosas diseminadas por todo el cuerpo, de color rojo, que duran días y se acompañan de artralgias. Histológicamente hay un infiltrado neutrofílico perivascular con leucocitoclasia, en dermis superior. Este cuadro corresponde a:

- 1) Urticaria crónica idiopática.
- 2) Edema angioneurótico.
- 3) Urticaria física.
- 4) Urticaria-vasculitis.

RC: 4

Paciente de 19 años que acude a Urgencias por cuadro de lesiones en forma de placas eritematoedematosas muy pruriginosas. Refiere que, a pesar de llevar 3 días con el cuadro, las lesiones van y vienen, aparecen y desaparecen en horas. No asocia otra sintomatología. Señalar la opción correcta.

- 1) El cuadro que presenta el paciente es compatible con una urticaria aguda, siendo el tratamiento de elección los antihistamínicos orales.
- 2) El cuadro es compatible con urticaria vasculitis, siendo el tratamiento de elección los antihistamínicos orales.
- 3) Lo más probable es que haya comido algo en mal estado, por lo que dejaría al paciente en observación hospitalaria con dieta absoluta.
- 4) La urticaria aguda es rara en personas jóvenes, por lo que ante este primer brote sospecharía enfermedad sistémica y realizaría estudio de inmunodeficiencia y cribado de neoplasia oculta.

RC: 1

Paciente de 27 años que acude a consulta de dermatología por que lleva un año con brotes recurrentes de placas eritematoedematosas evanescentes y muy pruriginosas por todo el cuerpo, que no han mejorado a pesar de haber realizado tratamiento con Cetirizina 3 al día y Dexclorfeniramina por la noche y de evitar todos los desencadenantes posibles. ¿Qué le podríamos ofrecer a continuación?

- 1) Añadir un tercer antihistamínico 3 veces al día.
- 2) Asociar tratamiento con corticoides tópicos en emulsión.
- 3) Iniciar tratamiento con omalizumab.
- 4) Antes de iniciar biológicos, tenemos que probar previamente tratamiento con inmunosupresores tipo ciclosporina.

RC: 3



# Toxicodermias

## Orientación MIR

Tema de moda en los últimos años, incluyendo la sección de imágenes. Aconsejamos orientar el estudio al eritema multiforme y a las toxicodermias graves (principalmente, DRESS y SSJ/NET). Para ello, resultarán muy útiles las tablas de diagnóstico diferencial (Tabla 9.2).

## Preguntas MIR

- MIR 23-24, 41
- MIR 19-20, 6; MIR 19-20, 49
- MIR 18-19, 74
- MIR 16-17, 67
- MIR 15-16, 30

## Conceptos clave

- ◉ La primera medida fundamental en el tratamiento de cualquier tipo de toxicodermia es la retirada del fármaco causante.
- ◉ El exantema morbiliforme y la urticaria son las formas más frecuentes de toxicodermia.
- ◉ En el exantema fijo medicamentoso aparecen placas eritemato-edematosas en las mismas localizaciones (cara, manos y genitales) cada vez que se toma el fármaco responsable, puede asociar fiebre, náuseas, diarrea, artralgias, uretritis y nunca despegamiento epidérmico.
- ◉ El síndrome de DRESS consiste en un exantema morbiliforme que asocia eosinofilia, adenopatías, fiebre y afectación orgánica (típicamente hepatitis con elevación de transaminasas) con mal estado general. La latencia entre la ingesta del fármaco y el desarrollo del síndrome suele estar en torno al mes. Asocia mortalidad.
- ◉ Las lesiones en diana del eritema multiforme *minor* pueden desarrollar vesículas en el centro con mínima o nula afectación de la mucosa, sin asociar síntomas sistémicos y signo de Nikolsky negativo. El desencadenante más frecuente es un brote por el virus del herpes simple (típicamente afectada la mucosa oral) unos 3-14 días antes. Si se trata el brote activo del herpes puede abortarse el desarrollo del eritema multiforme *minor*.
- ◉ El eritema multiforme *major* cursa con lesiones en diana, afectación intensa de mucosas (típicamente al menos 2 o más mucosas afectas), asocia síntomas sistémicos (fiebre y mal estado general) y signo de Nikolsky -. El desencadenante más frecuente es un brote por virus de herpes simple, menos frecuente es que esté inducido por *Mycoplasma pneumoniae*.
- ◉ Algunos autores denominan MIRM a los cuadros de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de eritema multiforme *major*, desencadenados por *Mycoplasma pneumoniae*.
- ◉ El SSJ y la necrólisis epidérmica tóxica son formas graves de eritema multiforme, secundarias a fármacos que presentan clínica sistémica, afectación mucosa importante y Nikolsky + (SSJ < 10% de despegamiento y NET > 30% de despegamiento). Lo más importante es retirar el fármaco causante.
- ◉ En la histología es típica la necrosis de queratinocitos y la vacuolización de la basal con escaso infiltrado inflamatorio.

## 9.1. Definición

Las toxicodermias son reacciones cutáneas muy variables que aparecen tras la administración de un fármaco. Constituyen uno de los efectos secundarios más frecuentes de los medicamentos. Los mecanismos de producción de muchas de ellas son desconocidos, ya sean inmunológicos o no.

## 9.2. Formas clínicas

Las formas clínicas de las toxicodermias pueden dividirse en leves o no complicadas (no comprometen la vida del individuo) y graves o complicadas (pueden causar mortalidad).

### ■ Toxicodermias leves o no complicadas

Las principales toxicodermias leves o no complicadas son las siguientes:

- **Exantema morbiliforme.** Es la más frecuente (hasta un 90% de las toxicodermias). Son erupciones generalizadas compuestas por máculas o pápulas simétricas y confluentes, que suelen comenzar por el tronco y luego de forma centrífuga hacia extremidades (**Figura 9.1**). Se trata de la causa más frecuente de exantema en la edad adulta, y la segunda en la infancia (después de los exantemas víricos). Suelen aparecer 1-2 semanas después de comenzar el tratamiento. Puede asociar prurito, fiebre y eosinofilia leve. Los fármacos más frecuentemente implicados son las penicilinas, pero puede aparecer asociado a prácticamente cualquier fármaco.



**Figura 9.1.** Exantema morbiliforme por amoxicilina.

- **Urticaria y angioedema.** Segunda forma de toxicodermia más frecuente, aunque únicamente el 10% de las urticarias son inducidas por fármacos. Puede existir afectación de la mucosa respiratoria e hipotensión, y la anafilaxia es su forma más grave. Aparece en minutos-horas tras la ingestión del fármaco. Los fármacos más implicados son las penicilinas y el ácido acetilsalicílico (AAS).
- **Exantema fijo medicamentoso.** Una o varias placas eritematovioláceas en cualquier región corporal, aunque es bastante característica la

localización en cara, manos y mucosas oral o genital. Provocan sensación de quemazón. Deja hiperpigmentación residual. Cada vez que se administra el medicamento, reaparece la lesión en la misma localización (de ahí la denominación de "fijo"). Los fármacos más relacionados son: AINE, sulfamidas, anticonceptivos y AAS.

- **Vasculitis leucocitoclástica.** Púrpura palpable. Puede afectar a otros órganos como el riñón. Se cree que el mecanismo es inmunológico. Han sido implicados alopurinol, tiazidas, sales de oro y sulfamidas.
- **Lupus eritematoso inducido por fármacos.** Hidralazina, procainamida.
- **Esclerodermia.** Penicilamina, bleomicina, triptófano adulterado, aceite de colza.
- **Pseudolinfoma por fenitoína.** Con adenopatías, hepatitis y lesiones cutáneas (síndrome de hipersensibilidad).
- **Reacciones acneiformes.** Se observan en terapias dirigidas con inhibidores del factor de crecimiento epidérmico o IEGFR (cetuximab, erlotinib, geficitinib, vandetanib, lapatinib... (**Figura 9.2**)), utilizados para el tratamiento de carcinomas epidermoides (p. ej., de pulmón) diseminados, y por inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib, binimetinib...), utilizados para el tratamiento del melanoma metastásico. Es importante recordar que no se trata de un acné real, pues no se distinguen comedones, y los pacientes se quejan a menudo de síntomas como quemazón y prurito. Parece existir relación directa entre la toxicidad cutánea y el efecto terapéutico, de modo que a mayor reacción acneiforme, mayor inhibición de la neoplasia.



**Figura 9.2.** Reacción acneiforme por IEGFR.

- **Otras reacciones adversas a quimioterápicos.** Los fármacos antineoplásicos engloban una gran cantidad de toxicodermias. Algunas de las más frecuentes son la alopecia por quimioterapia, la mucositis, el eritema tóxico acral o eritrodisestesia (muy frecuente por citarabina), las alteraciones ungueales o la dermatitis flagelada por bleomicina.
- **Síndrome de baboon (o del babuino) o SDRIFE** (por su acrónimo en inglés *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*). Erupción eritematosa simétrica localizada en las nalgas y la región anogenital (de ahí su nombre de síndrome del babuino). A veces, puede extenderse al resto de flexuras (axilas, ingles...) y ser bastante espectacular. Pese a ello, no conlleva gravedad y no asocia fiebre ni sintomatología sistémica. Los fármacos más frecuentemente implicados son los  $\beta$ -lactámicos.



## ■ Toxicodermias graves o complicadas

Las principales toxicodermias graves o complicadas son las siguientes:

- **Eritrodermia.** Eritema y descamación generalizados que afectan a más del 90% de la superficie cutánea. Las causa más frecuente de eritrodermia es una dermatosis previa (dermatitis espongiforme "atópica, contacto, seborreica...", psoriasis). En segundo lugar, la farmacológica (anticonvulsivos, alopurinol, betalactámicos, sulfamidas...). Menos frecuente es la neoplásica o paraneoplásica (Linfomas cutáneos > Tumores sólidos).
- **Anafilaxia.** Reacción aguda, potencialmente mortal, que tiene lugar minutos después de la administración del fármaco (normalmente, por vía intravenosa). Cursa con signos de *shock*, como taquicardia e hipotensión, en combinación con clínica cutánea como urticaria y angioedema. Deben administrarse rápidamente adrenalina subcutánea y corticoides parenterales. Las causas más frecuentes son los contrastes radiológicos y los antibióticos.
- **Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).** Exantema compuesto por diminutas pústulas no foliculocéntricas sobre base eritematosa que afectan principalmente a cara, tronco y pliegues. Puede asociar fiebre y neutrofilia en la analítica. El principal diagnóstico diferencial es con psoriasis pustulosa generalizada. El período de latencia desde la introducción del fármaco es generalmente corto (menor de 4 días) y, una vez retirado, su resolución suele ser completa. No obstante, tiene alrededor del 1% de mortalidad. Los fármacos más frecuentemente implicados son los  $\beta$ -lactámicos.
- **Síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).** Cursa con un exantema morbiliforme, que asocia: mal estado general, fiebre, eosinofilia, edema facial, adenopatías y afectación orgánica (principalmente hepatitis con elevación de transaminasas). Puede tener hasta un 5-10% de mortalidad. Es la toxicodermia grave con mayor período de latencia: 15-40 días desde la introducción del fármaco. Los fármacos más frecuentemente descritos son anticonvulsivos, antibióticos (sulfamidas, tetraciclinas...), alopurinol y abacavir. **► MIR 19-20, 6; MIR 18-19, 74.**
- **Espectro síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET).** Es la toxicodermia más grave. Cursa con lesiones dianiformes y/o exantema morbiliforme que rápidamente progresa a eritema generalizado con formación de ampollas, despegamiento epidérmico (signo de Nikolsky positivo) y afectación grave de la mucosa (conjuntiva, oral, faringe, laringe, genital, anal). El período de latencia es de 7-21 días, y suele existir un pródromo con fiebre y malestar general. Histológicamente, se observa necrosis masiva de queratinocitos con una llamativa ausencia o escasa representación de células inflamatorias. Dependiendo del porcentaje de superficie cutánea afectada con despegamiento epidérmico, los pacientes se dividen en tres grupos: SSJ (< 10% de despegamiento), *overlap* SSJ/NET (10-30%) y NET (> 30%). El pronóstico varía en función de estos grupos, desde el 5% de mortalidad en los casos de SSJ hasta el 30% en los casos de NET. Los fármacos más implicados son anticonvulsivos, alopurinol, AINE y sulfamidas. En niños, debe hacerse el diagnóstico diferencial con el síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SSSS), que no afecta a las mucosas. **► MIR 23-24, 41; MIR 19-20, 49; MIR 15-16, 30.** Pueden existir casos de SSJ desencadenados por agentes infecciosos, fundamentalmente por *Mycoplasma pneumoniae*. Sin embargo, en los últimos años se ha propuesto separar este SSJ inducido por

*Mycoplasma pneumoniae* y englobarlo en una entidad denominada ***Mycoplasma induced rash and mucositis (MIRM)***.

Esta diferenciación se debe al hecho de que la causa es un agente infeccioso y no un fármaco, a que afecta fundamentalmente a pacientes en edad pediátrica o jóvenes, y que están implicadas vías patogénicas diferentes (fijación de inmunocomplejos con activación ulterior del complemento a nivel cutáneo) a las presentes en el SSJ/NET (reacción de hipersensibilidad de tipo IV y citotoxicidad mediada por FAS-ligando).

El MIRM se caracteriza por un pródromo pseudogripal seguido de una intensa afectación de mucosas, siendo la más frecuente la oral, y lesiones cutáneas vesiculo-ampollosas dianiformes de distribución acral o generalizada. Cuenta con un pronóstico relativamente más favorable que el SSJ convencional por fármacos, con unas tasas de recuperación completa del 81% y una mortalidad estimada del 3%.

En la práctica, puede llegar a ser imposible diferenciar un MIRM de un SSJ causado por fármacos si nos basamos exclusivamente en las lesiones cutáneas, ya que es necesario atender a su evolución, contexto epidemiológico, ingesta previa de fármacos y realización de serologías frente a *Mycoplasma pneumoniae*.

Por todo ello y a modo de resumen, existen autores que a los cuadros que previamente podían ser catalogados como SSJ o Eritema Multiforme Mayor causados por *Mycoplasma pneumoniae*, los denominan ahora MIRM.

La **Tabla 9.1** resume las diferencias de las principales formas clínicas de las toxicodermias.

### Recuerda

- Las enfermedades que tienen el signo de Nikolsky son SSJ/NET, SSSS y pénfigo. En el SSJ/NET es toda la epidermis la que se despega (mal pronóstico), mientras que en el SSSS el despegamiento epidérmico se produce a nivel de la granulosa.

## 9.3. Tratamiento

La primera medida es sustituir inmediatamente el medicamento potencialmente responsable e intentar filiarlo lo antes posible sea cual sea el tipo de toxicodermia.

Las toxicodermias no complicadas pueden manejarse de forma ambulatoria con administración de antihistamínicos para controlar el prurito y/o aplicación de corticoides tópicos/sistémicos en función del cuadro, mientras que las toxicodermias graves requieren ingreso. Los casos de SSJ/NET deben ser ingresados de forma precoz en una unidad de cuidados intensivos (preferentemente, en unidades de quemados), ajustar el balance hidroelectrolítico y nutricional, profilaxis antibiótica, evaluar el hematocrito y aplicar medidas de soporte.

Lo que más influye sobre el pronóstico es la retirada del fármaco causante cuanto antes, en segundo lugar, el tratamiento más aceptado es la administración de inmunoglobulinas intravenosas, aunque, también se utilizan corticoides sistémicos y/o ciclosporina. Trabajos recientes muestran resultados prometedores de la terapia anti-TNF (etanercept, infliximab).



| PRESENTACIÓN CLÍNICA        | PORCENTAJE CAUSADO POR FÁRMACOS  | TIEMPO DE LATENCIA                                        | MORTALIDAD          | FÁRMACOS MÁS FRECUENTES                                               |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Exantema morbiliforme       | Adultos: 50-70%<br>Niños: 10-20% | 4-14 días                                                 | 0%                  | Penicilinas<br>Sulfamidas<br>Cefalosporinas<br>Anticonvulsivantes     |
| Urticaria                   | < 10%                            | Minutos-horas                                             | 0%                  | $\beta$ -lactámicos<br>AINE                                           |
| Anafilaxia                  | 30%                              | Minutos-horas                                             | 5%                  | Anticuerpos monoclonales<br>Contraste radiológico                     |
| Erupción fija medicamentosa | 100%                             | Primera exposición: 7-14 días<br>Reexposición: < 48 horas | 0%                  | AINE<br>Trimetoprim-sulfametoxazol<br>Tetraciclinas<br>Pseudoefedrina |
| PEGA                        | 70-90%                           | < 4 días                                                  | 1-2%                | $\beta$ -lactámicos<br>Macrólidos<br>Calcioantagonistas               |
| DRESS                       | 70-90%                           | 15-40 días                                                | 5-10%               | Anticonvulsivantes<br>Sulfamidas<br>Abacavir<br>Alopurinol            |
| SSJ/NET                     | 70-90%                           | 7-21 días                                                 | SSJ: 5%<br>NET: 30% | Anticonvulsivantes<br>Alopurinol<br>AINE<br>Sulfamidas                |

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; DRESS: por su acrónimo en inglés, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

Tabla 9.1. Principales formas clínicas de las toxicodermias.

## 9.4. Eritema multiforme

El eritema multiforme (EM) es una erupción aguda de etiopatogenia inmunológica, casi siempre desencadenada por una infección. La causa precipitante más frecuente es una recurrencia de virus del herpes simple, aunque se han relacionado otras infecciones como el *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma capsulatum* o, mucho más raramente, fármacos.

La clínica consiste en una erupción simétrica en zonas de extensión de manos, codos, rodillas y pies de lesiones eritematoedematosas, típicamente en forma de diana ("herpes iris de Bateman" o lesión "en escapela"), con centro violáceo aunque a veces es ampollosa (de ahí el nombre de "multiforme"). Suele anteceder una infección por virus del herpes simple sintomática (60%) o subclínica, unos 3-14 días antes. Es autolimitado y tiende a recurrir con cada nuevo brote de herpes.

Existen dos formas clínicas de eritema multiforme:

- **Eritema multiforme menor.** Es la forma más frecuente, ausente o leve afectación mucosa, no asocia clínica sistémica (Figura 9.3A).
- **Eritema exudativo multiforme mayor.** Asocia erosiones mucosas graves, con afectación de labios, mucosa yugal y, menos frecuentemente, mucosa genital y ocular ▶ MIR 16-17, 67. Suele acompañarse de un pródromo con fiebre, malestar general y artralgias (Figura 9.3B). Debido a ello, la distinción clínica con el SSJ puede ser muy difícil. Sin embargo, el EM mayor tiene un pronóstico excelente, en tanto que no asocia mortalidad y debido a que no manifiesta despegamiento epidérmico nunca progresa a NET, mientras que el SSJ sí puede hacerlo ya que asocia Nikolsky positivo.

La histopatología muestra borramiento de la unión dermoepidérmica por un infiltrado linfohistiocitario y degeneración vacuolar de la capa basal con

queratinocitos necróticos. El tratamiento es únicamente sintomático, con corticoides tópicos y antihistamínicos orales; y se pueden añadir corticoides sistémicos en el EM mayor. El tratamiento de la infección por VHS solo es útil (para evitar las lesiones de EM) si se trata en la fase inicial de la infección viral.

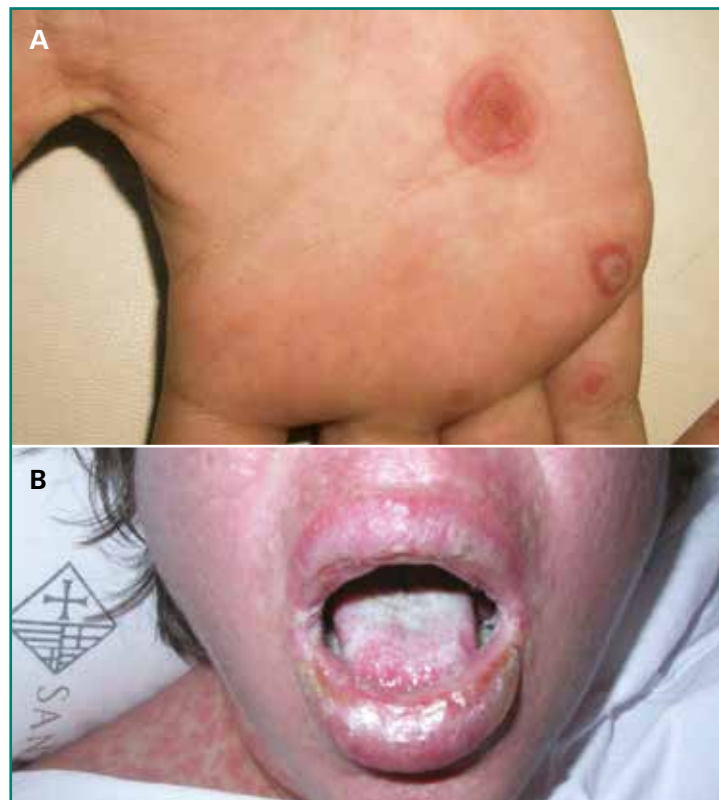
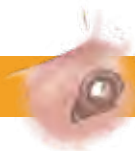


Figura 9.3. Eritema multiforme: formas clínicas. (A) Eritema multiforme menor. Herpes iris de Bateman. (B) Eritema exudativo multiforme mayor.





Debido a las similitudes clínicas e histopatológicas (necrosis de queratinocitos), EM *minor*, EM *major*, SSJ y NET han sido históricamente consideradas parte de un mismo espectro de enfermedad. No obstante, actualmente se considera que el EM es una entidad diferente del SSJ/NET, tanto por clínica y pronóstico como por etiología. La **Tabla 9.2** resume el diagnóstico diferencial de los dos grupos de EM con el SSJ/NET.

Recomenda

- Los fármacos que con mayor frecuencia desencadenan un SSJ/NET son las 4A: antibióticos, anticonvulsivantes, antiinflamatorios y alopurinol.

|                          | EM MINOR                                                     | EM MAJOR                                                     | SSJ                                                                   | NET                                                          |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Factores precipitantes   | Herpes simple<br>Otras infecciones (MIRM)<br>Fármacos (raro) | Herpes simple<br>Otras infecciones (MIRM)<br>Fármacos (raro) | Fármacos ("4 A")<br>Infecciones (raro): MIRM                          | Fármacos ("4 A")<br>Infecciones (raro): <i>M. pneumoniae</i> |
| Lesiones cutáneas        | Lesiones en diana                                            | Lesiones en diana, a veces ampollas                          | Máculas eritematosas de centro violáceo ("dianas atípicas"), ampollas | Eritema diseminado y confluyente, despegamiento epidérmico   |
| Localización             | Acral                                                        | Acral y cara                                                 | Tronco y cara                                                         | Generalizada                                                 |
| Afectación mucosa        | No (o mínima)                                                | Grave                                                        | Grave                                                                 | Grave                                                        |
| Síntomas sistémicos      | No                                                           | Sí                                                           | Sí                                                                    | Sí                                                           |
| Despegamiento epidérmico | 0% (Nikolsky [-])                                            | 0% (Nikolsky [-])                                            | < 10% (Nikolsky [+])                                                  | > 30% (Nikolsky [+])                                         |
| Progresión a NET         | No                                                           | No                                                           | Posible                                                               |                                                              |
| Mortalidad               | 0%                                                           | 0%                                                           | 5%                                                                    | 30%                                                          |

**Tabla 9.2.** Diagnóstico diferencial de los dos grupos de EM con el SSJ/NET.

## Casos clínicos

Una paciente de 80 años, en tratamiento farmacológico para HTA, DM tipo II, dislipidemia e insuficiencia cardíaca, y a la que se ha pautado recientemente alopurinol por hiperuricemia, acude a consulta por cuadro cutáneo de 3 días de evolución. Presenta lesiones en forma de ampollas y erosiones redondeadas de unos 2-3 cm de diámetro. Comenzaron en el tronco y posteriormente se diseminaron, y actualmente ocupan un 20% de la SCA. Presenta erosiones en cavidad oral e hiperemia conjuntival llamativa. Señalar la opción incorrecta.

- 1) La paciente probablemente presenta un cuadro de penfigoide ampoloso, por lo que tomaría biopsia de piel sana y piel enferma para estudio histológico e IFD.
- 2) En este caso lo primero a descartar es una toxicodermia, dada la reciente introducción de un fármaco como el alopurinol.
- 3) Lo más adecuado dadas las comorbilidades, edad e intensidad del cuadro sería el ingreso hospitalario.
- 4) En estos casos lo más importante es la suspensión del fármaco responsable, tratamiento de soporte, siendo necesario en algunos casos el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

RC: 1

Varón de 32 años que acude a Urgencias por lesiones en palmas y plantas desde hace 4 días. Refiere brotes recidivantes de herpes simple. El último lo presentó hace unos 10 días. En la exploración física se objetivan lesiones eritematovioláceas, dianiformes tanto en las palmas como en las plantas. Respecto al diagnóstico de sospecha, señalar la opción falsa:

- 2) Erupción de comienzo brusco y predominio acral.
- 3) Siempre coincide con un brote activo de herpes simple.
- 4) Es infrecuente en niños y ancianos.
- 5) No siempre muestra necrosis epidérmica en la histología.

RC: 2



# 10 Patología de la unidad pilosebácea

## Orientación MIR

Tema de importancia media en el MIR. En él se incluyen los temas de acné, rosácea, la hidradenitis y las alopecias. Hay que conocer las diferencias clínicas del acné y de la rosácea. Uno de los aspectos que más se pregunta es el tratamiento con isotretinoína y sus efectos secundarios. La hidradenitis como enfermedad autoinmune del folículo. También es importante diferenciar las alopecias cicatriciales y no cicatriciales.

## Preguntas MIR

- MIR 22-23, 17
- MIR 17-18, 41

## Conceptos clave

- ⊙ Aunque la lesión elemental del acné es el comedón, la clínica suele ser polimorfa, con presencia de comedones, pápulas, pústulas, quistes y cicatrices.
- ⊙ Deben descartarse erupciones acneiiformes secundarias cuando las lesiones son monomorfas y sin comedones. En este caso, siempre hay que descartar el uso tópico o sistémico de corticoides, así como otros fármacos.
- ⊙ La rosácea afecta a mujeres de edad media. Muestran pieles sensibles que reaccionan con una vasodilatación excesiva frente a múltiples estímulos.
- ⊙ La clínica es de cuperosis, *flushing*, telangiectasias y papulopústulas faciales. Puede acompañarse de afectación ocular y rinofima (esto último, más frecuente en varones).
- ⊙ Los tratamientos tópicos para el acné incluyen retinoides, antibióticos y peróxido de benzoilo. En el caso de la rosácea, las alternativas son ivermectina, metronidazol y ácido azelaico. Tanto en el acné como en la rosácea, se pueden usar tetraciclinas e isotretinoína por vía oral en casos moderados-graves.
- ⊙ La hidrosadenitis es una enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas apocrinas, por eso se distribuye en axilas, ingles, glúteos... En su tratamiento utilizamos combinaciones de antibióticos o incluso fármacos biológicos.
- ⊙ Las alopecias se dividen en cicatriciales (irreversibles) y no cicatriciales (reversibles), según destruyan o no el folículo de forma irreversible.
- ⊙ Las alopecias no cicatriciales son, entre otras, la alopecia androgénica (la más frecuente), la *areata* (enfermedad autoinmune), el efluvio telógeno (caída excesiva tras una situación especial) y el efluvio anágeno (caída tras quimioterapia).
- ⊙ Entre las alopecias cicatriciales destaca la alopecia frontal fibrosante (la más frecuente de las cicatriciales), el liquen planopilaris (con muchas similitudes con el anterior) o el lupus cutáneo crónico (discoide).

## 10.1. Acné

El acné es una enfermedad inflamatoria multifactorial del folículo pilosebáceo. Afecta principalmente a los adolescentes, aunque puede aparecer a otras edades.

### ■ Etiopatogenia

Su etiología es multifactorial:

- **Alteración en la queratinización del infundíbulo folicular.** Genera un tapón de queratina (comedón) que obstruye el orificio de salida. El uso de aceites u otros cosméticos oclusivos agrava el acné.
- **Alteración cuantitativa de la producción de sebo de la glándula sebácea.** Este fenómeno es androgenodependiente. Situaciones de hiperandrogenismo (uso de ciertos anticonceptivos orales, síndrome de ovario poliquístico, etc.) pueden agravar el acné.
- **Cutibacterium acnes.** Bacilo grampositivo microaerófilo e inmóvil, cuya interacción con el sistema inmunitario innato es fundamental en la patogenia del acné.

Las dietas hiperglucémicas y los productos lácteos desnatados pueden agravar el acné. Además, la oclusión por las mascarillas empleada en la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2 es un factor etiológico que ha sido denominado *maskacne*.

### ■ Clínica

La lesión inicial es el comedón, que puede ser cerrado (blanquecino) o abierto ("puntos negros") y evoluciona a lesiones inflamatorias: pápulas, pústulas, nódulos y quistes, en orden creciente de gravedad. Puede dejar cicatrices con gran repercusión estética y psicológica. Habitualmente, se combinan distintas lesiones de forma simultánea, por lo que el acné es polimorfo. Se centra en áreas sebáceas, como cara (Figura 10.1), espalda, hombros y región centrotorácica.



**Figura 10.1.** Acné papulopustuloso moderado con tendencia a la cicatrización en la cara.

Existen dos formas clínicas graves de acné:

- **Acné conglobata.** Nódulos, quistes y abscesos comunicados por fístulas que dejan intensas cicatrices hipertróficas (Figura 10.2). Se asocia a la hidrosadenitis supurativa y a los quistes pilonidales.



**Figura 10.2.** Acné conglobata.

- **Acné fulminans.** Es la forma más grave de acné y se caracteriza por el desarrollo súbito de lesiones acneiformes nodulares y supurativas asociadas a manifestaciones sistémicas (fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia, mialgias, artralgias y alteraciones analíticas como de los leucocitosis).

Los pacientes suelen presentar acné moderado antes del brote de acné fulminante y puede estar desencadenado por el inicio de isotretinoína. Existe una enfermedad autoinflamatoria con este subtipo de acné denominada síndrome de SAPHO (*Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis*).

### ■ Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por la clínica. Debe diferenciarse de la rosácea, de la foliculitis, de las verrugas planas y de las erupciones acneiformes.

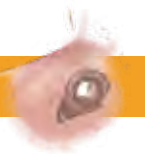
### ■ Tratamiento

El tratamiento, cuyo inicio precoz es importante para evitar las cicatrices, depende de la gravedad clínica:

- **Acné leve (comedoniano y papulopustuloso).** En el tratamiento tópico se pueden usar combinaciones:
  - **Peróxido de benzoilo.** Es queratolítico, comedolítico y bacteriostático. Puede provocar irritación y desteñir la ropa. Existe solo en formulación tópica, no oral.
  - **Peróxido de hidrógeno.** Ha demostrado su eficacia frente a otros peróxidos, siendo igual de potente y efectivo pero sin producir irritaciones o descamaciones en la piel.
  - **Retinoides tópicos.** Tretinoína (ácido 13-trans-retinoico), isotretinoína, adapaleno y tazaroteno, empleados como comedolíticos y exfoliantes. Recientemente se ha comercializado un nuevo retinoide tópico de 4.ª generación, el trifaroteno.
  - **Ácido azelaico.** Es comedolítico y reduce la población bacteriana.
  - **Antibióticos.** Clindamicina al 1% o eritromicina al 2%. No se deben usar en monoterapia por el desarrollo de resistencias.

### Recomenda

- Los retinoides tópicos y sistémicos, al igual que las tetraciclinas, pueden producir fotosensibilidad. Además, tanto los retinoides orales como las tetraciclinas pueden inducir hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebri).



- **Acné moderado (papulopustuloso cicatricial y nóduloquístico).** Se emplea habitualmente tratamiento oral:
  - **Antibióticos.** Las tetraciclinas (doxicilina y minociclina) son los más utilizados. Son bacteriostáticos frente a *C. acnes* y antiinflamatorios. Los macrólidos (eritromicina y azitromicina) y clindamicina son una alternativa en el acné infantil, donde las tetraciclinas estarían contraindicadas por sus efectos permanentes sobre el esqueleto y los dientes.
  - **Antiandrógenos.** Disminuyen el efecto de las hormonas androgénicas sobre su receptor por vía hormonal o no:
    - › Anticonceptivos con progestágenos antiandrogénicos como acetato de ciproterona, dienogest o drospirenona, en combinación con estrógenos. Es útil para tratar formas moderadas-graves en mujeres, sobre todo si asocian signos de hiperandrogenismo.
    - › Fármacos no hormonales como espironolactona (diurético) o metformina (antidiabético).
  - **Isotretinoína (13-cis-retinoico).** Es un derivado de la vitamina A. Produce atrofia en la glándula sebácea y regula la queratinización. Al iniciar el tratamiento puede desencadenarse brotes graves, por lo que debe comenzarse con dosis bajas o asociarse a fármacos antiinflamatorios como corticoides orales.
    - › **Efectos secundarios.** El más frecuente es la xerosis cutáneo-mucosa. Es teratógeno; se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta un mes posterior a la finalización del mismo.
- **Graves (acné conglobata y fulminans).** Se combinan corticoides orales e isotretinoína oral.

### Recordar

- Después del tratamiento con isotretinoína, se evitará el embarazo durante al menos un mes. Con el acitretino (véase el tratamiento de la psoriasis) este período debe ser de 2 años.

## ■ Erupciones acneiformes

Se caracterizan por ser más monomorfas que el acné.

- **Acné ocupacional o cosmético.** Se produce por oclusión del folículo pilosebáceo por aceites minerales. Se manifiestan con comedones negros y pápulas eritematosas en antebrazos, muslos y glúteos de trabajadores en contacto con hidrocarburos clorados y alquitranes. También puede deberse al empleo de aceites con fines cosméticos.
- **Acné por fármacos tópicos** (corticoides, alquitranes) o sistémicos (corticoides, ACTH [Adrenocorticotropic hormone], bromuro, yoduro, antiepilépticos, antituberculosos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico e inhibidores de MEK). Suele ser una erupción monomorfa, sin comedones y con predominio de papulopústulas. Cabe destacar que la aparición de reacciones papulopustulosas por fármacos inhibidores del factor de crecimiento epidérmico puede ser predictor clínico de buena respuesta al tratamiento.

## 10.2. Rosácea

La rosácea es una enfermedad crónica, de patogenia multifactorial, caracterizada por eritema y lesiones acneiformes en mejillas y nariz. Afecta más a mujeres de 30-50 años (Figura 10.3).



Figura 10.3. Rosácea. Obsérvese la falta de comedones.

### ■ Etiopatogenia

Es desconocida, aunque se relaciona con la labilidad vasomotora, la infección por *Demodex folliculorum*, la fotoexposición, y la predisposición genética. Se discute el posible papel patogénico de *Helicobacter pylori*.

### ■ Clínica

A diferencia del acné, las lesiones son más monomorfas y no cuenta con comedones. Existen cuatro formas clínicas de rosácea:

- **Rosácea vascular o eritematotelangiectásica.** Comienza por episodios de *flushing* faciales ante diversos estímulos (café, alcohol, comidas picantes, sol, ambientes calurosos, etc.), que va provocando la aparición de eritema persistente (cuperosis).
- **Rosácea inflamatoria o papulopustulosa.** Telangiectasias y papulopústulas sin comedones.
- **Rosácea fimatosa.** Hiperplasia de tejidos blandos. Puede aparecer como evolución de otras formas de rosácea o de forma aislada. La más frecuente es la rinoforma (nasal). Esta forma es más frecuente en varones.
- **Rosácea ocular.** Presente hasta en el 50% de pacientes con otras formas de rosácea. Aparece en forma de blefaritis, conjuntivitis, lagrimeo...

### ■ Tratamiento

Hay que evitar estímulos vasodilatadores y la fotoexposición. Para la forma eritematotelangiectásica se puede emplear la brimonidina tópica (agonista alfa-2) por su efecto vasoconstrictor.

En casos papulopustulosos leves, se emplean metronidazol tópico, ácido azelaico o ivermectina tópica. Formas más graves requieren tratamiento oral con tetraciclinas o isotretinoína oral.

La hiperplasia fimatosa requiere tratamiento quirúrgico o con láser ablativo (CO<sub>2</sub>).

A modo de resumen, la Tabla 10.1 recoge las características del acné y de la rosácea.



|                      | ACNÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ROSÁCEA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Epidemiología</b> | Adolescentes y adultos jóvenes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Mujeres de 30-50 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Etiología</b>     | Alteración de la queratinización del infundíbulo folicular<br>Alteración cuantitativa y cualitativa de la producción de sebo<br><i>Cutibacterium acnes</i><br>Empeora con estrés, anticonceptivos orales muy androgénicos, limpieza obsesiva de cara y manipulación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Labilidad vasomotora<br><i>Demodex folliculorum</i><br>¿Enfermedades gastrointestinales (¿ <i>H. pylori</i> ?)?<br>Predisposición genética                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Clínica</b>       | Polimorfismo: comedones (cerrados o abiertos), pápulas, pústulas, nódulos, quistes, en orden de gravedad<br>Localización: cara, espalda, hombros y región centrotorácica<br>Formas clínicas graves de acné:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Acné <i>conglobata</i>. Grandes nódulos, quistes y abscesos comunicados por fistulas en tronco fundamentalmente y extremidades proximales que dejan intensas cicatrices hipertróficas. No presenta clínica sistémica</li> <li>Acné <i>fulminans</i>. Similar al acné <i>conglobata</i>, pero con clínica sistémica (fiebre, malestar general, leucocitosis, aumento de la VSG e incluso artralgias)</li> </ul> | Monomorfas, sin comedones<br>Localización: zona malar y nasal<br>Formas clínicas:<br><ol style="list-style-type: none"> <li>Rosácea eritematotelangiectásica: <i>flushing</i> facial (café, alcohol, picantes, sol, calor...) hasta eritema persistente (cuperosis)</li> <li>Rosácea papulopustulosa</li> <li>Rosácea fimatosa: hiperplasia tejidos blandos (rinofima, otofima, blefarofima), más típica en varones</li> <li>Rosácea ocular: blefaritis, conjuntivitis, iritis...</li> </ol> |
| <b>Tratamiento</b>   | Acné leve: tópicos. Retinoides/peróxido de benzoilo ± antibióticos<br>Acné moderado: tetraciclinas orales o isotretinoína oral<br>Acné <i>fulminans</i> : asociar corticoides orales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rosácea eritematotelangiectásica: brimonidina<br>Rosácea papulopustulosa leve-moderada: ivermectina, metronidazol o ácido azelaico tópicos<br>Rosácea papulopustulosa moderada-grave: tetraciclinas orales o isotretinoína<br>Rosácea fimatosa: cirugía o láser CO <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                              |

VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Tabla 10.1.** Acné y rosácea.

*Recuerda*

- El acné, a diferencia de la rosácea, suele mejorar con la fotoexposición. En la rosácea se debe evitar.

### 10.3. Hidradenitis supurativa

#### ■ Hidradenitis supurativa

Es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo que afecta a las áreas corporales donde existen glándulas sudoríparas apocrinas (axilas, ingles, región anogenital y areola mamaria).

La patogenia no es del todo conocida, y probablemente sea multifactorial (factores genéticos, inmunológicos, hormonales e infecciosos). Suele comenzar después de la pubertad y es más frecuente en mujeres. En línea similar a la psoriasis, la hidradenitis se asocia a factores como la obesidad, el síndrome metabólico o la esteatosis hepática, siendo el factor mas agravante el tabaquismo. Tiene un curso crónico y recidivante, presentándose en brotes de lesiones inflamatorias dolorosas, supurativas y malolientes (nódulos, abscesos y fístulas) que, tras curar, dejan cicatrices y tractos fibrosos. Las lesiones se pueden sobreinfectar, exacerbándose la clínica. Tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento supone un reto, pues muchas veces es refractaria al mismo. Los fármacos más empleados son los antibióticos tópicos (clindamicina), orales con efecto antiinflamatorio (doxiciclina, clindamina con o sin rifampicina), retinoides sistémicos (acitretino) y corticoides intralesionales. Para las formas graves el adalimumab y recientemente el secukinumab ha demostrado mejoría clínica. En formas localizadas la cirugía puede ser un tratamiento de elección y el cierre por segunda intención (**Figura 10.4**). El abordaje debe ser multidisciplinar.



**Figura 10.4.** Hidradenitis supurativa.

*Recuerda*

- La hidrosadenitis es una enfermedad autoinflamatoria, NO una infección.

### 10.4. Alopecias

#### ■ Definición y clasificación

Las alopecias son un grupo de enfermedades definidas por la disminución de la densidad del pelo o por la ausencia del mismo en cualquier parte de la superficie cutánea.



Para su estudio, es frecuente dividir las alopecias en los siguientes tipos, que analizaremos con más detalle a continuación (Tabla 10.2):

- **Alopecias no cicatriciales.** Se deben a miniaturización del folículo, a síndromes hereditarios o a asociación a enfermedades sistémicas.
- **Alopecias cicatriciales.** Causadas por malformación, daño o destrucción del folículo, por lo que son definitivas.

| ALOPECIAS CICATRICIALES                                                                                                                                                                                                                                           | ALOPECIAS NO CICATRICIALES                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primarias:</b> lupus discoide crónico, liquen plano pilar, alopecia frontal fibrosante, alopecia mucinosa, folliculitis decalvante, celulitis disecante...<br><b>Secundarias:</b> traumáticas, infecciosas (tiñas inflamatorias, herpes zóster), metástasis... | Alopecia androgénica<br>Alopecia areata<br>Efluvios: anágeno y telógeno<br>Psoriasis<br>Dermatitis seborreica<br>Sífilis secundaria<br>Tiñas no inflamatorias |

Tabla 10.2. Patologías que causan alopecias cicatriciales y no cicatriciales.

## ■ Alopecias no cicatriciales

### Alopecia androgénica o calvicie común

Este tipo de alopecia se debe al efecto combinado de la predisposición genética y de los andrógenos sobre los folículos pilosos. En nuestro medio es la causa de alopecia más frecuente pudiendo afectar hasta un 80% de los hombres a lo largo de su vida, y a un 50% de las mujeres.

El andrógeno responsable es la dihidrotestosterona (DHT) formada localmente en el folículo piloso desde testosterona por la enzima 5- $\alpha$ -reductasa. Los folículos pilosos no se destruyen, pero se produce un fenómeno de miniaturización.

En función del sexo, este tipo de alopecia tiene distinta edad de aparición y patrón de afectación:

- **Varones.** Su inicio se produce desde la adolescencia. Receso de la línea de implantación frontoparietal (entradas), más tarde alopecia en el vértex, luego estas áreas se van uniendo por una pérdida difusa hasta que termina en la "calvicie hipocrática", conservando solamente las regiones temporales y occipital. Se divide, según Hamilton, en siete grados (Figura 10.5).

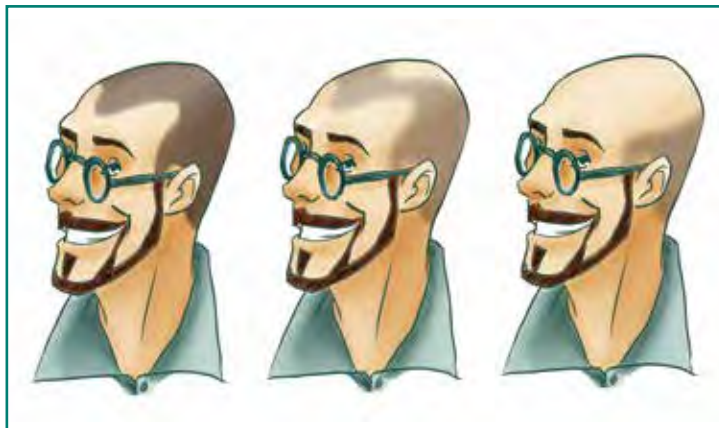


Figura 10.5. Patrones clínicos de la alopecia androgénica o calvicie común, según Hamilton.

- **Mujeres.** Suele agravarse en la menopausia. Pérdida difusa en la región interparietal (línea media) y hasta el vértice, sin retraso de la línea de implantación. Hay tres grados de Ludwig.

El tratamiento puede comportar:

- **Tratamiento tópico.** Minoxidil 2-5%.
- **Tratamiento oral.** En varones, antiandrógenos inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa (como finasterida y dutasterida). En mujeres, se pueden emplear antiandrógenos como el acetato de ciproterona, la bicalutamida o la espironolactona. También se emplea fuera de guía, más recientemente, pero de forma generalizada el minoxidil oral a dosis bajas.
- **Mesoterapia.** Inyecciones intradérmicas de dutasterida, bicalutamida, PRP (plasma rico en plaquetas) u otras sustancias en el cuero cabelludo.
- **Tratamiento quirúrgico.** Trasplante capilar, trasladando folículos del área occipital (resistente a la alopecia androgénica, denominada "zona donante") a las áreas afectadas. Se distinguen básicamente dos métodos el de "la tira" o FUT (injerto capilar) y el FUE con extracción individual de las unidades foliculares.

### Alopecia areata

La alopecia areata es una enfermedad autoinmunitaria, que afecta típicamente a niños o adultos jóvenes. Su patogenia implica factores genéticos, psíquicos (muy relacionada con estrés) y autoinmunitarios (se asocia a enfermedades como hipotiroidismo, enfermedad de Addison, dermatitis atópica...).

Clínicamente cursa con placas alopécicas bien definidas y asintomáticas, sin inflamación de la piel, en el cuero cabelludo (alopecia areata en placas) (Figura 10.6).

Puede afectar a todo el cuero cabelludo (areata total) o a toda la superficie corporal (areata universal). En ocasiones, existen pelos cortos en forma de porra ("en signo de exclamación"), que son diagnósticos, llamados pelos peládicos o en admiración. Su presencia indica que la enfermedad está activa.



Figura 10.6. Alopecia areata.

El tratamiento depende de la extensión, empleándose corticoides tópicos o intralesionales en placas pequeñas, y orales en caso de extensiones mayores. Pueden utilizarse sensibilizantes tópicos (dinitroclorobenceno o difenciprona), o PUVA para casos más extensos. Ningún tratamiento es plenamente eficaz en todos los casos. Es posible la repoblación espontánea de las placas.

Recientemente se ha aprobado para la alopecia areata extensa fármacos biológicos como el baricitinib (inhibidor de la JAK quinasa).

## Efluvio telógeno

El efluvio telógeno es la segunda causa más frecuente de alopecia, después de la androgénica. Por la acción de diversos factores (dietas hipocalóricas, estrés, fiebre alta, embarazo, fármacos), se produce el paso de muchos folículos de manera brusca a la fase de telógeno, por lo que 3 meses después el cabello comienza a caer en mayor cantidad.

La recuperación es espontánea entre 6-12 meses después, si se suspende la causa.

## Efluvio anágeno

El efluvio anágeno suele estar ocasionado por tóxicos que detienen el ciclo del pelo en fase de crecimiento o anágeno, produciendo una caída del pelo brusca y difusa. Puede aparecer con el uso de citostáticos, intoxicaciones (mercurio...) o en el déficit grave de proteínas.

Otras causas de alopecia no cicatricial son la sífilis secundaria, la tiña del cuero cabelludo, la tricotilomanía, el hipertiroidismo e hipotiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la ferropenia...

## Alopecias cicatriciales

Los folículos pilosos quedan sustituidos por fibrosis, por lo tanto, resultan ya alopecias definitivas. Por su etiología pueden ser primarias o secundarias.

- **Primarias.** Proceso inflamatorio selectivo sobre el folículo piloso. Destacan el lupus eritematoso cutáneo crónico discoide (**Figura 10.7A**), el liquen plano pilar, la folliculitis decalvante y la celulitis disecante o alopecia mucinosa. En los últimos años, ha aumentado significativamente la incidencia de la llamada alopecia frontal fibrosante (**Figura 10.7B**), que actualmente es la causa más frecuente de alopecia cicatricial; se discute si es un subtipo de liquen plano pilar. Aunque su causa es desconocida, afecta predominantemente a mujeres posmenopáusicas, por lo que se cree que existe un componente hormonal. Cursa con afectación cicatricial progresiva de la línea de implantación frontoparietal junto con pérdida de las cejas ▶ **MIR 22-23, 17**.
- **Secundarias.** Procesos traumáticos (quemaduras, cirugías) o infecciosos (tiñas inflamatorias) que secundariamente afectan al folículo.



**Figura 10.7.** Alopecias cicatriciales. (A) Alopecia cicatricial por lupus eritematoso cutáneo crónico discoide. (B) Alopecia frontal fibrosante: subtipo de liquen plano pilar. Pérdida de cejas y retroceso frontoparietal.

## Casos clínicos

Mujer de 45 años que acude a la consulta de Dermatología por presentar eritema con pápulas y pústulas en zona malar, así como en dorso nasal. Refiere empeoramiento en verano con la exposición solar. Niega aplicación de productos tópicos. De los siguientes, ¿qué tratamiento se considera más apropiado en este caso?

- 1) Peróxido de benzoilo tópico.
- 2) Eritromicina tópica.
- 3) Ivermectina tópica.
- 4) Corticoides tópicos.

RC: 3

Varón de 23 años que tras una temporada de estrés importante (época de exámenes) refiere aparición de placas alopécicas de forma repentina. No reconoce síntomas. A la exploración se observan cuatro placas alopécicas en zonas temporales y occipital de 4 x 3 cm de diámetro máximo, ovaladas y sin eritema en el cuero cabelludo. ¿Qué proceso sospecha en este paciente?

- 1) Tiña *capitis*.
- 2) Alopecia *areata*.
- 3) Liquen plano pilar.
- 4) Efluvio telógeno.

RC: 2

¿Cuál de las siguientes asociaciones entre agente microbiológico y enfermedad dermatológica es incorrecta?

- 1) Acné - *Cutibacterium acnes*.
- 2) Rosácea - *Pityrosporum ovale*.
- 3) Dermatitis seborreica - *Pityrosporum ovale*.
- 4) Pitiriasis versicolor - *Malassezia spp*.

RC: 2

Con respecto a la hidrosadenitis supurativa, señalar la respuesta incorrecta:

- 1) Constituye una infección crónica de la unidad pilosebácea apocrina.
- 2) Tiene un alto impacto en la esfera psicosocial del paciente.
- 3) Se asocia a formas graves de acné (*conglobata*) y a la enfermedad de Crohn.
- 4) Es más frecuente en mujeres y en personas obesas.

RC: 1

¿Cuál de los siguientes tipos de alopecia no se considera cicatricial?

- 1) Alopecia androgénica.
- 2) Liquen plano pilar.
- 3) Alopecia frontal fibrosante.
- 4) Lupus cutáneo crónico.

RC: 1



# Trastornos de la pigmentación

## Orientación MIR

El melasma y el vitíligo son trastornos frecuentes y fáciles de recordar. Lo más importante es saber qué lesiones pueden favorecer el desarrollo de melanoma.

## Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR representativas

## Conceptos clave

- Los cambios en la pigmentación cutánea pueden deberse a aumentos o disminuciones de la melanina o del número de melanocitos. También la profundidad del pigmento puede mostrar colores distintos, siendo más azul cuanto más profunda esté la melanina.
- El vitíligo afecta a más del 1% de la población. Se manifiesta como máculasacrómicas, resultado de la destrucción local de los melanocitos.



## 11.1. Discromías con hipopigmentación o acromía

Las discromías con hipopigmentación se deben a la disminución o a la ausencia total de melanina o de melanocitos en la epidermis. En este apartado se remarcará solo el vitíligo.

### ■ Vitíligo

El vitíligo es un trastorno adquirido que se caracteriza por máculas acrómicas generadas por destrucción de los melanocitos (Figura 11.1).



Figura 11.1. Vitíligo.

Afecta al 1% de la población, suele comenzar en la infancia o en la juventud y tiene carácter familiar, suponiéndose una herencia multifactorial.

Existen tres teorías acerca de su etiopatogenia:

- **Autoinmunitaria.** Debido a su asociación con otras enfermedades autoinmunitarias (anemia perniciosa, enfermedad de Graves-Basedow, enfermedad de Addison, diabetes *mellitus*, *areata*, etc.). Se pueden detectar anticuerpos antimelanocito cuyos niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad.
- **Autocitotóxica.** Autodestrucción de los melanocitos por exceso de función y formación de radicales libres.
- **Neural.** Basada en la evidencia de vitíligos segmentarios, presencia de vitíligo en áreas denervadas y en modelos animales.

En cuanto a la clínica, se caracteriza por presentar manchas acrómicas de curso crónico y progresión variable. Tienen fenómeno isomórfico de Koebner. Existen diversos tipos, según la distribución de las lesiones:

- **Generalizado.** El más habitual, con placas simétricas en superficies extensoras de cuello, extremidades, axilas y cara (periorificial, sobre todo).
- **Focal.** Placas únicas sin distribución en dermatomas.
- **Segmentario.** Afecta a un dermatoma, de forma asimétrica.
- **Universal.** Pérdida completa de pigmento.

El tratamiento se hará en función del tipo de lesión:

- **Lesiones localizadas:** corticoides o inhibidores de calcineurina tópicos.
- **Lesiones extensas o generalizadas:** UVB o PUVA. Puede emplearse el khellin (fotosensibilizante tópico) con fototerapia. Otra alternativa es la despigmentación de la piel sana con hidroquinona.

La repigmentación aparece inicialmente según un patrón perifolicular (salvo que el sitio afectado no tenga pelo o tenga pelos despigmentados) y/o en la periferia de las lesiones.

## 11.2. Discromías con hiperpigmentación

Existen muchos trastornos congénitos o adquiridos que cursan con hiperpigmentación. En la Tabla 11.1, los tumores melánicos benignos, se resumen los más relevantes en función de la localización de la melanina y de la presencia o no de aumento de melanocitos.

|                             | EPIDERMIS                                                                  | DERMIS                                                                                                                          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aumenta melanina</b>     | Eférides<br>Manchas "café con leche"<br>Nevus de Becker<br>Melasma/cloasma | Melasma/cloasma                                                                                                                 |
| <b>Aumentan melanocitos</b> | Lentigos                                                                   | Melanocitosis dérmicas:<br>• Mancha mongólica<br>• Nevus de Ota (cabeza "Ota")<br>• Nevus de Ito (hombro "Ito")<br>• Nevus azul |

Tabla 11.1. Tumores melánicos benignos.

### ■ Melasma/cloasma

Hiperpigmentación simétrica adquirida en forma de manchas con bordes irregulares que afecta predominantemente a la cara. Más prevalente en mujeres (90% de casos), sobre todo en fototipos altos (pieles oscuras). Empeora con factores hormonales (embarazo o anticoncepción hormonal) y con la fotoexposición.

El tratamiento se puede realizar con distintos despigmentantes como la hidroquinona. Uno de los tratamientos más empleados actualmente es el ácido tranexámico tanto en vía tópica como oral.

### Casos clínicos

**Mujer de 43 años que acude refiriendo manchas blancas en cara, dorso de manos y zona genital. No reconoce ningún síntoma (prurito, dolor, etc.) asociado. Antecedente personal de hipotiroidismo correctamente tratado. ¿Qué proceso se sospecha en esta paciente?**

- 1) Pitiriasis versicolor.
- 2) Hipopigmentación postinflamatoria.
- 3) Hipomelanosis macular progresiva.
- 4) Vitíligo.

RC: 4





# Fotosensibilidad. Trastornos inducidos por la luz

## Orientación MIR

Tema complejo y poco preguntado. Hay que centrarse en los conceptos clave y en la selección de preguntas. Lo más importante es conocer bien la porfiria cutánea tarda, y aprender a distinguirla de la aguda intermitente.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 135
- ▶ MIR 21-22, 21-RM
- ▶ MIR 18-19, 16
- ▶ MIR 14-15, 92

## Conceptos clave

- ☉ Las sustancias fotosensibilizantes pueden ocasionar reacciones de tipo fototóxico (que son las más frecuentes y aparecen tras la primera exposición) o de tipo fotoalérgico (que requieren sensibilización previa). Las primeras generan una clínica de quemadura solar, mientras que las fotoalérgicas dan un aspecto más parecido al eccema agudo, con extensión de las lesiones a zonas no fotoexpuestas.
- ☉ Diuréticos y tetraciclinas son causa frecuente de fototoxicidad.
- ☉ Entre las dermatosis fotoagravadas, hay que recordar el lupus eritematoso, la enfermedad de Darier, la rosácea y la pelagra.
- ☉ La erupción polimorfa lumínica es la fotodermatosis idiopática más frecuente.
- ☉ La mayoría de las porfirias son de herencia autosómica dominante, excepto la porfiria eritropoyética congénita (recesiva) y la porfiria cutánea tarda (adquirida en el 80% de los casos).
- ☉ La PEC o porfiria de Günther es la forma más grave. Niños peludos con orinas rojas y eritrodoncia que desarrollan cicatrices, mutilaciones y anemia hemolítica.
- ☉ La porfiria cutánea tarda (PCT) se presenta en hombres de 40-50 años con hepatopatía (enolismo, VHC+, hemocromatosis). Ocasiona hipertrichosis malar y ampollas en las manos. Se trata con flebotomías y antipalúdicos.
- ☉ La porfiria aguda intermitente (PAI) nunca afecta a la piel. Presenta clínica sistémica en brotes (dolor abdominal, psicosis, parestias y paresias).

## 12.1. Fotosensibilidad inducida por sustancias químicas

La fotosensibilidad inducida por sustancias químicas puede ser **fitotóxica** (parece una quemadura solar y es posible que ocurra tras la primera exposición al medicamento) o **fotoalérgica** (la luz cambia la configuración del medicamento y la convierte en un antígeno; hace falta una primera exposición previa) (Tabla 12.1).

|                  | FOTOALERGIA                                                                 | FOTOTOXICIDAD                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Mecanismo</b> | Hipersensibilidad tipo IV                                                   | No inmunitaria<br>Más frecuente                                     |
| <b>Brote</b>     | En segunda exposición<br>Tardía (48 horas después)                          | En primera exposición<br>En cualquier persona                       |
| <b>Clínica</b>   | Erupción polimorfa,<br>eccematosa, incluso en áreas<br>cubiertas            | Monomorfa, como cualquier<br>quemadura, en áreas<br>expuestas       |
| <b>Causas</b>    | Sulfamidas, PABA<br>(para-aminobenzoic acid),<br>fenotiazinas (prometazina) | Tetraciclinas (fotooncólisis),<br>alquitran, psoralenos, retinoides |

Tabla 12.1. Erupción fotoalérgica frente a erupción fototóxica.

En el caso de las tetraciclinas y las tiazidas se puede producir fotooncólisis a nivel ungueal.

Existen **dos tipos de fototoxicidades** con entidad propia:

- **Fitofotodermatitis.** Causada por furocumarinas (psoralenos) fotoactivas presentes en las plantas. Se encuentra en los cítricos (zumo de limón), higos o apio, entre otras.
- **Dermatitis de berloque.** Ocasionada por una interacción entre la luz solar y el aceite de bergamota, presente en muchas colonias y perfumes. Es típica la hiperpigmentación posinflamatoria del cuello, que desaparece lentamente después de varios meses.

*Recuerda*

- No deben administrarse tetraciclinas con isotretinoína para tratar el acné. El adelgazamiento cutáneo producido por los retinoides facilita la fototoxicidad de las tetraciclinas. El uso conjunto aumenta el riesgo de hipertensión intracraneal.

## 12.2. Dermatitis fotoagravadas

Las dermatitis fotoagravadas son las que se agravan o precipitan con el sol (Tabla 12.2).

| DERMATOSIS EXACERBADAS POR EL SOL  |                                      |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| LES                                | Albinismo oculocutáneo               |
| Dermatomiositis ▶ MIR 21-22, 21-RM | Precancerosis (xeroderma pigmentoso) |
| Porfirias                          | Fotoalergias y fototoxias            |
| Enfermedad de Darier               | Pelagra                              |
| Rosácea                            | Síndrome carcinoide                  |

LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 12.2. Dermatitis agravadas por el sol.

*Recuerda*

- Enfermedades que mejoran con la fotoexposición: psoriasis, dermatitis atópica, acné o micosis fungoide.

## 12.3. Porfirias

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por defectos enzimáticos hereditarios o adquiridos de la vía metabólica del grupo hemo de la hemoglobina. Su síntesis se produce en el hígado y en la médula ósea. El defecto da lugar a la acumulación de metabolitos intermedios (porfirinas) que absorben energía lumínica y provocan fotosensibilización.

Su clasificación se basa en el órgano en el que el déficit enzimático es más manifiesto:

- **Eritropoyéticas** (todas llevan la palabra *eritropoyética* en su nombre). Todas tendrán cierto grado de anemia hemolítica y esplenomegalia.
  - Porfiria eritropoyética congénita (PEC) (de Günther): herencia AR (Tabla 12.3).
  - Protoporfiria eritropoyética: herencia AD.
- **Hepáticas.** Todas tendrán cierto grado de daño hepático con elevación de transaminasas.
  - Porfiria cutánea tarda (PCT): herencia AD o adquirida (Tabla 12.3).
  - Porfiria aguda intermitente (PAI): herencia AD (Tabla 12.3).
  - Porfiria *variegata*: herencia AD.
  - Coproporfiria hereditaria: herencia AD.
  - Déficit de ALA-deshidratasa: herencia AR.
- **Hepatoeritropoyéticas:**
  - Porfiria hepatoeritropoyética: herencia AR.

Para simplificar, las porfirias se dividen clínicamente en tres grupos (Figura 12.1): las que tienen clínica casi exclusivamente cutánea, las de clínica casi exclusivamente sistémica en brotes de crisis porfíricas, y las mixtas. Además, se debe recordar que todas las eritropoyéticas pueden cursar con anemia hemolítica y esplenomegalia; así como todas las hepáticas pueden tener mayor o menor afectación hepática.

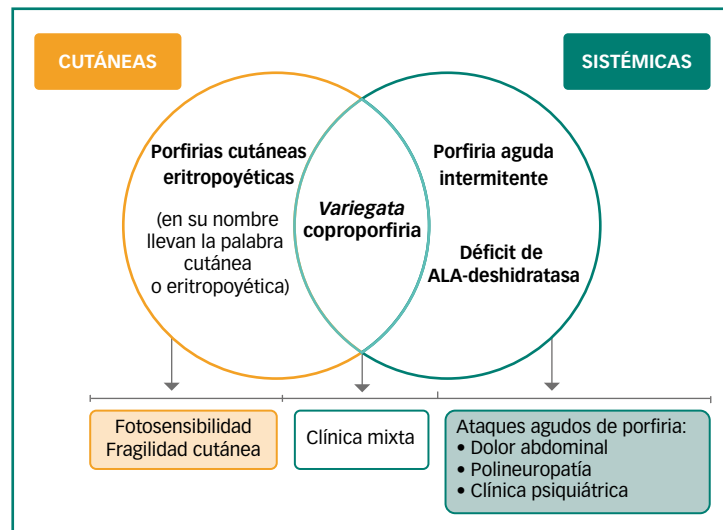


Figura 12.1. Clasificación clínica de las porfirias.



|                                      | PORFIRIA CUTÁNEA TARDA                                                                                                                                                                                                                                                                                 | PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA                                          | PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Déficit enzimático y herencia</b> | URO descarboxilasa III (uroporfirina y coproporfirina en sangre, orina y heces confirman el diagnóstico). Regla mnemotécnica: "jURO DESCAnsar de la porfiria cutánea tarda" (URO DESCARboxilasa III) Herencia: AD. Más frecuente que sea ADQUIRIDA por daño hepático (alcohol, hemocromatosis, VHC...) | Uroporfirinógeno III cosintetasa Herencia: AR                              | PGB deaminasa Herencia: AD                                                                                                                                               |
| <b>Edad</b>                          | 3.ª-4.ª décadas (varones > mujeres)                                                                                                                                                                                                                                                                    | Infancia                                                                   | 15-40 años                                                                                                                                                               |
| <b>Frecuencia</b>                    | Más frecuente                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Muy rara                                                                   | Más frecuente en nórdicos                                                                                                                                                |
| <b>Fotosensibilidad</b>              | Moderada-grave                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Marcada desde nacimiento, mutilante                                        | No                                                                                                                                                                       |
| <b>Clínica cutánea</b>               | Sí                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Sí (con graves mutilaciones)                                               | No                                                                                                                                                                       |
| <b>Clínica sistémica</b>             | Diabetes <i>mellitus</i> (25%)<br>Siderosis hepática (asintomático)                                                                                                                                                                                                                                    | Anemia hemolítica y esplenomegalia<br>Tiñe pañales de rojo<br>Eritrodoncia | Crisis porfírica: tríada dolor abdominal + alt. neurológicas (SNC, SNP y SNA) + alt. psiquiátricas (irritabilidad, inquietud, insomnio, agitación, cansancio, depresión) |
| <b>Tratamiento</b>                   | Flebotomías<br>Eliminar alcohol<br>Cloroquina                                                                                                                                                                                                                                                          | Esplenectomía<br>Fotoprotección<br>Tratamiento de infecciones cutáneas     | Evitar desencadenantes de crisis<br>Clorpromazina y analgésicos<br>Dieta rica en hidratos de carbono<br>Hematina                                                         |

**Tabla 12.3.** Comparación de PCT, PEC y PAI.

El diagnóstico se realiza por detección de los productos acumulados en el plasma, la orina, las heces, los eritrocitos o la médula ósea.

## ■ Porfiria cutánea tarda

Es la más frecuente. Se hereda de manera autosómica dominante, o bien es adquirida (la mayoría de los casos) en relación con factores hepatolesivos como alcohol, estrógenos, infección por VHC, hemocromatosis o exposición a tóxicos (hexaclorobenceno). Es debida a la deficiencia de uroporfirinógeno descarboxilasa a nivel hepático, que provoca un acúmulo de uroporfirinógeno III.

Clínicamente, las manifestaciones comienzan en la adolescencia (formas familiares hereditarias) o en la tercera o cuarta décadas (formas adquiridas); afecta con mayor frecuencia a varones. Se inicia con hiperfragilidad cutánea en el dorso de las manos (ampollas, erosiones, quistes de *millium*), más hiperpigmentación facial e hipertrichosis malar, relacionadas con una marcada fotosensibilidad (**Figura 12.2**).



**Figura 12.2.** Porfiria cutánea tarda. Lesiones en manos.

La afectación hepática suele ser asintomática y se debe al depósito de porfirinas y de hierro. Es característica la presencia de fluorescencia rosa-rojiza en la orina cuando se examina con la luz de Wood.

El diagnóstico se confirma mediante la presencia de uroporfirina I y III en orina, isocoproporfirina en heces en cantidades elevadas y otras porfirinas en plasma. Histológicamente, las ampollas son subepidérmicas, sin reacción inflamatoria acompañante. Las porfirinas de los hematíes son normales.

El tratamiento consiste en eliminar los desencadenantes (alcohol, estrógenos), flebotomías periódicas para reducir hierro y dejar hemoglobina en 10-11 g/dL o administrar cloroquina oral en dosis bajas para aumentar la eliminación urinaria de porfirinas (en caso de contraindicación de flebotomías).

### Recordar

- La URO-decarboxilasa es la enzima implicada en la porfiria cutánea tarda (PCT) ¡y lo único que se debe saber en el día del MIR!

## ■ Protoporfiria eritropoyética

Es la segunda más frecuente y la que mayor incidencia tiene en niños. Es una enfermedad hereditaria que se transmite con un patrón recesivo o dominante y que comienza en la infancia con intolerancia al sol.

La clínica es de eritema solar agudo que aparece a las pocas horas de la exposición. No existe excreción de porfirinas en la orina, lo que puede dificultar el diagnóstico (se deben medir porfirinas en heces). Asocia colelitiasis.

Es de utilidad el tratamiento con  $\beta$ -caroteno para aumentar el tiempo de exposición solar. El defecto enzimático responsable corresponde a la ferroquelatasa (gen FECH).

## ■ Porfiria eritropoyética congénita (o porfiria de Günther)

Es excepcional y muy grave. Se transmite con carácter autosómico recesivo, existiendo un déficit de la enzima cosintetasa. El lactante tiñe los pañales de rojo y presenta progresivamente eritrodoncia (**Figura 12.3**), esplenomegalia y anemia hemolítica.



**Figura 12.3.** Eritrodoncia.

Cursa con fotosensibilidad extrema, por lo que aparecen ampollas en zonas fotoexpuestas que van dejando múltiples cicatrices y mutilaciones. Su tratamiento se basa en la esplenectomía y en la fotoprotección. El trasplante de médula ósea ha sido curativo en casos graves.

## ■ Porfiria aguda intermitente

La porfiria aguda intermitente (PAI), que provoca dolor abdominal y síntomas neurológicos, es la porfiria aguda más frecuente. Se produce como consecuencia de una carencia de la enzima porfobilinógeno-desaminasa (también conocida como hidroximetilbilano-sintasa, codificada por el gen HMBS).

Para su diagnóstico, pueden utilizarse diferentes métodos analíticos; como método cualitativo, sencillo y urgente destaca el test de Hoesch, que emplea el reactivo de Ehrlich (4-dimetilaminobenzeno diluido en ácido acético y ácido perclórico) para provocar un cambio en el color de la orina, que pasará a rosa intenso si existe un exceso de porfobilinógeno (PBG) en la muestra del paciente ▶ **MIR 22-23, 135; MIR 18-19, 16**.

Como su nombre indica, la PAI se caracteriza por ataques intermitentes, y ciertos factores desencadenan los síntomas y dan lugar a una crisis. Entre los factores que pueden causar una crisis de PAI se encuentran los siguientes:

- Fármacos (como hormonas sexuales, barbitúricos, anticonvulsivos y antibióticos del grupo de las sulfonamidas).
- Cambios hormonales premenstruales en las mujeres.
- Dietas bajas en calorías y pobres en hidratos de carbono o por exceso de proteínas, así como el ayuno prolongado ▶ **MIR 14-15, 92**.
- Ingesta de alcohol.
- Estrés emocional.
- Infecciones.

En cuanto al tratamiento, además de la identificación y supresión de los factores precipitantes y el tratamiento sintomático de las crisis, es fundamental una alta ingestión calórica a base de glucosa junto con la administración por vía intravenosa de derivados de hemoglobina como arginato de hemina.

## Casos clínicos

**¿Cuál es la sospecha diagnóstica de un paciente que desarrolla una polineuropatía simétrica y rápidamente progresiva, con crisis de dolor abdominal, episodios comiciales y un cuadro psicótico?**

- 1) Síndrome de Guillain-Barré.
- 2) Porfiria aguda intermitente.
- 3) Neuropatía diabética.
- 4) Amiloidosis.

**RC: 2**

**Niño de 5 años que desde el nacimiento presenta orinas rojizas, intensa fotosensibilidad con cicatrices esclerodermiformes asociadas y anemia hemolítica intensa. El diagnóstico más probable es:**

- 1) Porfiria cutánea tarda.
- 2) Porfiria *variegata*.
- 3) Porfiria de Günther.
- 4) Porfiria aguda intermitente.

**RC: 3**

**Adulto de 47 años, bebedor abundante, acude a la consulta por aparición de pequeñas lesiones ampollosas en el dorso de la mano por traumatismos mínimos. En la exploración se observa también una hiperpigmentación difusa y una hipertrichosis facial. El diagnóstico más probable es:**

- 1) Pénfigo vulgar.
- 2) Dermatitis herpetiforme.
- 3) Porfiria cutánea tarda.
- 4) Epidermólisis ampollosa simple.

**RC: 3**



# 13

## Enfermedades ampollosas autoinmunitarias

### Orientación MIR

Es un tema muy importante que se debe estudiar con detalle. Lo fundamental es aprender la clínica, epidemiología, histología e inmunofluorescencia característica de cada entidad, y así poder distinguirlas en un caso clínico. Para ello hay que memorizar con atención las imágenes, en especial comparando la del pénfigo vulgar (ampollas intraepidérmicas flácidas), con la del penfigoide (ampollas subepidérmicas tensas sobre base urticarial en un anciano). Revisar con atención la tabla de diagnóstico diferencial de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias (Tabla 13.1).

### Preguntas MIR

- MIR 19-20, 5
- MIR 16-17, 10

- MIR 14-15, 145
- MIR 13-14, 215

### Conceptos clave

- ◉ Para el diagnóstico de estas enfermedades es necesario establecer una correlación de la clínica con los hallazgos histológicos y de inmunofluorescencia directa (IFD).
- ◉ Localización de la ampolla: intraepidérmica en el pénfigo y subepidérmica en el resto. El pénfigo vulgar afecta a adultos de 40-50 años con lesiones mucosas y ampollas flácidas en la piel.
- ◉ En el pénfigo hay acantólisis por la acción de las IgG dirigidas contra antígenos de la superficie del queratinocito.
- ◉ El pénfigo vulgar es la forma más grave y frecuente de pénfigo. La mayoría tiene afectación mucosa importante.
- ◉ El pénfigo foliáceo no afecta a las mucosas. Son frecuentes las erosiones cutáneas, pero no las ampollas.
- ◉ El penfigoide ampolloso suele aparecer en la tercera edad. Las ampollas son tensas y aparecen sobre placas urticariformes pruriginosas. La afectación mucosa es infrecuente. Tiene mejor pronóstico que el pénfigo.
- ◉ La histología del penfigoide muestra ampollas subepidérmicas con abundantes eosinófilos.
- ◉ La IFD del penfigoide muestra depósitos de C3 y en menor intensidad de IgG en la membrana basal dermoepidérmica.
- ◉ La clínica, histología e IFD del penfigoide gestacional es la misma que la del penfigoide ampolloso, considerándose una forma de penfigoide de presentación en embarazadas.
- ◉ La dermatitis herpetiforme (DH) se manifiesta con vesículas muy pruriginosas en codos, rodillas y glúteos que no responden a corticoides. Asociada a enfermedad celíaca habitualmente asintomática.
- ◉ La histología de la DH muestra una ampolla subepidérmica con neutrófilos en el vértice de las papilas dérmicas.
- ◉ La IFD de la DH demuestra depósitos granulares de IgA en papilas dérmicas.
- ◉ La DH presenta los mismos autoanticuerpos que la enfermedad celíaca y responde al mismo tratamiento (dieta sin gluten). La dapsona es el tratamiento médico de elección.
- ◉ La epidermólisis ampollosa adquirida se manifiesta con ampollas en zonas de roce. El colágeno VII (forma las fibrillas de anclaje de la membrana basal) es el antígeno contra el que se dirigen las IgG.
- ◉ La dermatosis lineal IgA es la más frecuente en la infancia y responde al tratamiento con dapsona.



Las **enfermedades ampollosas autoinmunitarias** son un conjunto de enfermedades dermatológicas que se producen por la presencia de **autoanticuerpos contra distintos antígenos de la epidermis o unión dermoepidérmica**, que dan lugar a ampollas en la superficie cutánea y/o mucosa.

Para el diagnóstico, es fundamental la realización de dos biopsias: una en la piel afectada (para determinar la localización de la ampolla y el infiltrado inflamatorio) y otra en la piel sana perilesional (para realizar inmunofluorescencia directa que permite visualizar y localizar el depósito de inmunoglobulinas y/o complemento en las capas de la piel)

► MIR 16-17, 10.

También se puede realizar en suero la técnica de ELISA que permite determinar la especificidad antigénica de las inmunoglobulinas circulantes.

## 13.1. Grupo de los pénfigos

Los pénfigos son enfermedades ampollosas de la piel y mucosas en las que el depósito de inmunoglobulinas tiene lugar a nivel intraepidérmico, afectando a las uniones intercelulares.

### ■ Pénfigo vulgar

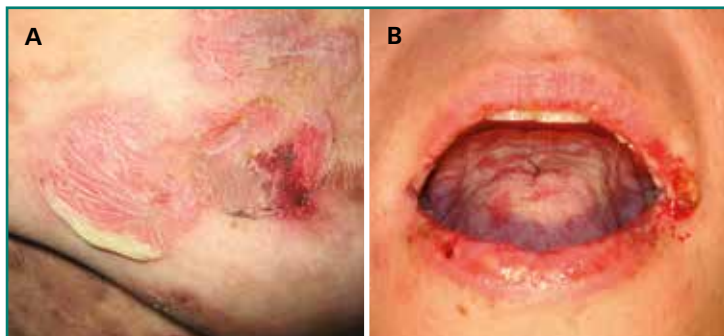
Es el más frecuente y grave de los pénfigos. Tiene una mortalidad inferior al 5% con los tratamientos actuales.

### Etiopatogenia

La alteración fundamental en el pénfigo es la acantólisis, provocada por la unión de la IgG (inmunoglobulina G) a antígenos de los desmosomas, en concreto a la desmogleína 3, cuya expresión es mayor en los queratinocitos de las mucosas que en los de la piel. Existen casos desencadenados por fármacos, principalmente penicilamina y captopril.

### Clínica

Las erosiones en la mucosa oral son la forma inicial de presentación en la mayor parte de los pacientes. La lesión cutánea inicial es una ampolla flácida o erosión sin síntomas subjetivos sobre la piel aparentemente normal en cualquier localización, más habitualmente en flexuras y en zonas de presión (**Figura 13.1**). Evolucionan a erosiones dolorosas y costras. Signo de Nikolsky positivo.



**Figura 13.1.** Pénfigo. (A) Pénfigo vulgar. (B) Pénfigo vulgar con afectación de la mucosa oral con erosiones.

### Recomenda

- El signo de Nikolsky aparece en el pénfigo y no en el resto de enfermedades ampollosas autoinmunitarias.

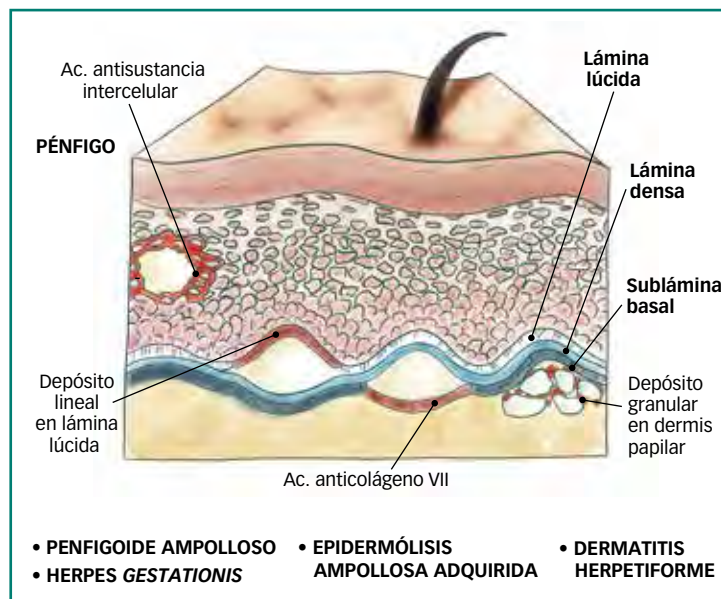
### Recomenda

- El pénfigo vegetante es un subtipo clínico infrecuente del pénfigo vulgar en el que se observan unas proliferaciones papilomatosas localizadas en cuero cabelludo y zonas de pliegues.

## Diagnóstico

Se puede diagnosticar por ► MIR 19-20, 5 :

- Histología (Figura 13.2).** Ampolla intraepidérmica suprabasal por acantólisis.
- Inmunofluorescencia directa (IFD).** IgG depositada en los espacios intercelulares de los queratinocitos. No pueden diferenciarse los distintos tipos de pénfigo por el patrón de IFD.
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI).** IgG antisustancia intercelular de la epidermis son positivas en más del 75% de pacientes. Tienen una correlación positiva, pero inexacta con la actividad de la enfermedad.
- ELISA:** IgG anti-desmogleína 3 (forma mucosa) o anti-desmogleína 1 y 3 (forma mucocutánea). Permite diferenciar los subtipos de pénfigo y objetivar la respuesta al tratamiento.



- PENFIGOIDE AMPOLLOSO
- EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA
- DERMATITIS HERPETIFORME
- HERPES GESTATIONIS

**Figura 13.2.** Claves para el diagnóstico histológico de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias.

## Tratamiento

El tratamiento clásico de primera línea para el pénfigo son los corticoides, en dosis variables de 0,5-1,5 mg/kg/día, que se disminuyen de forma progresiva a medida que se incorporan otros inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, inmunoglobulinas, micofenolato de mofetilo...); sin embargo, recientemente se ha incorporado Rituximab como tratamiento de primera línea por la gravedad potencial que puede alcanzar la enfermedad.

## Recorda

- El pénfigo vulgar no suele producir prurito a diferencia del penfigoide ampolloso, el herpes gestacional y la dermatitis herpetiforme.
- Aunque el pénfigo vulgar sea “vulgar”, es mucho más frecuente el penfigoide ampolloso.

## Recorda

- Para utilizar azatioprina se requiere valorar el nivel enzimático de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para ajustar dosis y evitar citopenias.

### ■ Pénfigo foliáceo

Se trata de una variante más rara de pénfigo en la que el daño histológico se produce a nivel más superficial, con una ampolla intraepidérmica en la capa granulosa y subcórnea. La desmogleína 1, que se expresa más en los queratinocitos de la piel que en los de las mucosas, será el antígeno fundamental.

Clínicamente aparecen erosiones y costras sobre base eritematosa de inicio en áreas seborreicas, con mucha menor afectación mucosa que en el pénfigo vulgar. Al subtipo de pénfigo foliáceo localizado exclusivamente en áreas seborreicas se le denomina **pénfigo eritematoso**.

### ■ Pénfigo paraneoplásico

En ocasiones existe una neoplasia subyacente al desarrollo de un pénfigo. Principalmente son neoplasias hematológicas (linfomas) o timomas.

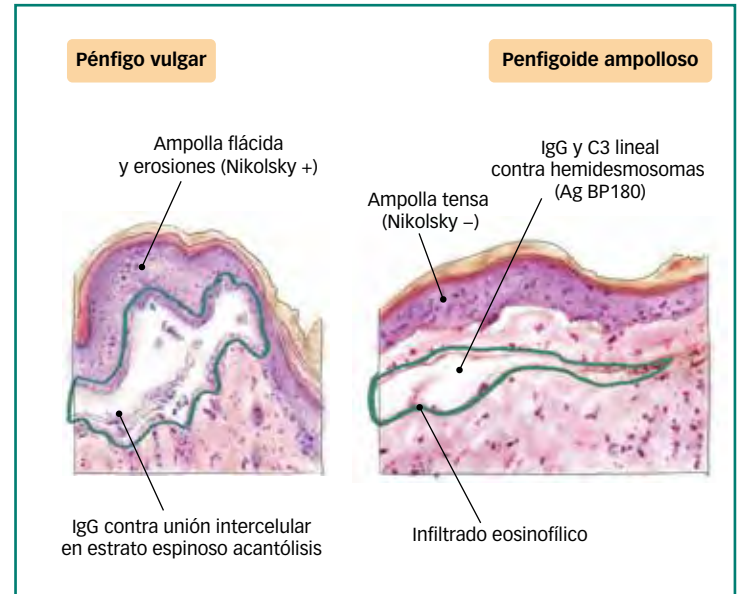
## 13.2. Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollas autoinmunitaria más frecuente. Cursa con ampollas subepidérmicas, normalmente en pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años), caracterizada histopatológicamente por el depósito de IgG y C3 en la membrana basal (Figura 13.3).



**Figura 13.3.** Penfigoide ampolloso. Ampollas tensas. Signo de Nikolsky negativo.

En la **Figura 13.4** se ofrece la comparación histológica del pénfigo vulgar y del penfigoide ampolloso.



**Figura 13.4.** Comparación histológica de pénfigo vulgar y penfigoide ampolloso.

### ■ Etiopatogenia

El depósito de IgG dirigido contra antígenos proteína BP180 y BP230 de la lámina lúcida (hemidesmosoma) activa el complemento y provoca una reacción inflamatoria que desencadena la separación dermoepidérmica.

Existen múltiples factores de riesgo y desencadenantes del penfigoide ampolloso. En los últimos años se han vinculado algunos fármacos, entre los que hay que destacar: los hipoglucemiantes orales inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), como vildagliptina y linagliptina, así como los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1, como pembrolizumab y nivolumab.

### ■ Clínica

La clínica se basa en la aparición, en personas mayores, de ampollas tensas sobre piel sana o sobre lesiones habonosas ▶ **MIR 16-17, 10**. Predominan en el abdomen y en las áreas flexoras de las extremidades. Hay prurito intenso. No deja cicatrices. La afectación mucosa es infrecuente. Signo de Nikolsky negativo.

### ■ Diagnóstico

El penfigoide ampolloso se puede diagnosticar por ▶ **MIR 13-14, 215**:

- **Histología.** Ampolla subepidérmica con infiltrado dérmico con eosinófilos.
- **IFD** (inmunofluorescencia directa). IgG ± C3 en depósito lineal en la membrana basal de la unión dermoepidérmica.
- **IFI** (inmunofluorescencia indirecta). IgG antimembrana basal circulantes positivos en un 70-80% de los casos, sin correlación con la actividad de la enfermedad.
- **ELISA.** IgG anti-BP180 y/o BP230.

## Recomenda

- Regla mnemotécnica: "pEnfIGoid3" (E: eosinófilos, IG: IgG, 3: C3).

## Tratamiento

No es tan grave como el pénfigo vulgar. En el tratamiento se usan corticoides tópicos y/o sistémicos: prednisona 0,5-1 mg/kg/día. Si no hay respuesta, pueden emplearse azatioprina u otros inmunosupresores.

### 13.3. Penfigoide cicatricial

El penfigoide cicatricial es una enfermedad ampollosa subepidérmica, con características histológicas e inmunopatológicas similares al penfigoide ampolloso, aunque definida por lesiones mucosas con importante tendencia a la cicatrización.

## Clínica

Afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad avanzada. Se presenta fundamentalmente en mucosas, que por orden decreciente de frecuencia son las siguientes: boca, conjuntiva, laringe, genitales y esófago. Se producen ampollas con tendencia a la cicatrización y a la formación de sinequias. Existen lesiones cutáneas que aparecen en un 30% de los casos.

## Diagnóstico

El penfigoide cicatricial se puede diagnosticar con:

- Histología e IFD.** Similares a las del penfigoide ampolloso.
- IFI.** Habitualmente negativa.

## Tratamiento

Se lleva a cabo con prednisona, frecuentemente acompañada de inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida) según la gravedad y las mucosas afectadas.

### 13.4. Penfigoide gestacional

El penfigoide gestacional o herpes *gestationis* es una enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmunitaria de aparición en el embarazo y en el posparto, que cursa como una erupción de vesículas pruriginosas, producidas por la presencia de IgG dirigidas contra la membrana basal.

## Clínica

Entre el segundo y el tercer trimestre de la gestación aparecen pápulas, habones, vesículas y ampollas pruriginosas que empiezan en el área periumbilical y se extienden al resto de la piel (**Figura 13.5**).



**Figura 13.5.** Herpes *gestationis*. Vesículas incipientes.

Las mucosas no suelen afectarse. El brote puede autolimitarse, pero son comunes nuevos episodios en el posparto, con la toma de anticonceptivos y con nuevos embarazos. Un 5-10% de niños nace con lesiones parecidas, que se autolimitan en unas semanas, debido al paso de anticuerpos maternos a través de la placenta.

## Diagnóstico

El herpes *gestationis* o penfigoide gestacional se puede diagnosticar con:

- Histología.** Ampolla subepidérmica con eosinófilos.
- IFD.** Se objetivan depósitos lineales de C3 en la membrana basal en prácticamente el 100% de los casos de penfigoide gestacional, siendo esto algo característico, y, en el 30-40% de los casos, también IgG.
- IFI.** IgG antimembrana basal circulantes positivos en casi todos los casos (empleando anticuerpos monoclonales). Factor HG (que se corresponde con una IgG capaz de fijar complemento) positivo en bajas concentraciones frecuentemente.
- ELISA.** IgG anti-BP180.

## Tratamiento

Se realiza con prednisona oral en dosis de 0,5 mg/kg/día. Pueden emplearse antihistamínicos orales.

### 13.5. Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme o la enfermedad de Duhring-Brocq es una enfermedad benigna y crónica caracterizada por pápulas y vesículas simétricas muy pruriginosas en áreas extensoras, en pacientes con una enteropatía sensible al gluten en el 90% de los casos, habitualmente asintomática

► MIR 14-15, 145.

## Etiopatogenia

Su etiología es desconocida. Alta incidencia de HLA-DQ2 y DQ-8. No se ha demostrado relación patogénica entre la enteropatía y los depósitos cutáneos de IgA, pero se piensa que el gluten juega un papel importante.



## ■ Clínica

Suele comenzar entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Las lesiones son polimorfas, con pápulas, placas urticariformes y vesículas excoriadas agrupadas (de ahí el término "herpetiforme") con distribución simétrica en áreas de extensión (codos, rodillas, escápulas, glúteos, cuero cabelludo) sin afectación mucosa (Figura 13.6). El síntoma fundamental es el prurito. Solo un 30% manifestarán alteraciones clínicas intestinales (diarrea, esteatorrea, dolor abdominal).



Figura 13.6. Dermatitis herpetiforme en glúteos.

## ■ Diagnóstico

El diagnóstico de la dermatitis herpetiforme se realiza con:

- **Histología.** Ampolla subepidérmica con microabscesos de polimorfonucleares en las papilas dérmicas. Infiltrado neutrofílico en dermis.
- **IFD.** Depósito granular de IgA en el vértice de las papilas dérmicas. Puede asociar C3.
- **IFI.** No se detectan anticuerpos antimembrana basal. Son positivos los antirreticulina, antiendomiso y antimicrosomales, propios de la celiaquía.
- **ELISA.** IgA antiendomiso/TG2 (sus títulos se relacionan con el grado de enteropatía y el cumplimiento de la dieta) y anti transglutaminasa epidérmica (TG3).

## ■ Tratamiento

El tratamiento de la dermatitis herpetiforme puede ser con:

- **Dieta sin gluten.** Es el tratamiento de elección. Normaliza la enteropatía y mejora las lesiones cutáneas a largo plazo.
- **Dapsona (sulfona).** Tratamiento farmacológico de elección. Los pacientes deben tomar la dosis mínima que los mantenga libres de lesiones. El uso de dapsona debe ser siempre complementario a la dieta libre de

gluten, indicándose de forma temporal durante el tiempo que tarda la dieta en ser efectiva sobre la afectación cutánea (habitualmente entre 1-2 años), así como en aquellos pacientes que, por decisión propia, no cumplen las medidas dietéticas de forma estricta y cuya sintomatología cutánea hay que controlar.

## 13.6. Epidermólisis ampollasa adquirida

Es una dermatosis ampollasa crónica rara, que afecta a adultos en forma de hiperfragilidad cutánea en zonas de roce, con formación de ampollas ante pequeños traumatismos. Aparecen ampollas subepidérmicas, que son consecuencia de la destrucción del colágeno VII de las fibrillas de anclaje de la membrana basal por autoanticuerpos IgG. Responde de forma irregular a corticoides y a ciclosporina.

## 13.7. Dermatitis con IgA lineal

Se trata de una enfermedad ampollasa, habitualmente de curso benigno y autolimitada, que se presenta en la infancia y se caracteriza por mostrar una clínica intermedia entre penfigoide ampolloso y dermatitis herpetiforme, y una histología también intermedia, salvo por el dato diferencial de mostrar en la IFD depósitos lineales de IgA en la zona de la membrana basal. Responde al tratamiento con dapsona.

A modo de resumen, la Tabla 13.1 recoge las enfermedades ampollas autoinmunitarias que hemos visto.

### Recuerda

- La gran mayoría de las enfermedades ampollas autoinmunitarias son con ampolla SUBepidérmica, a excepción del pénfigo y variantes (INTRAepidérmica).
- Las enfermedades ampollas que producen depósitos de IgA (dermatitis herpetiforme y dermatitis IgA lineal) responden a dapsona. El resto se trata con corticoides. La dapsona inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares (neutrófilos), por eso es útil en las enfermedades ampollas con neutrófilos en la histología: la dermatitis herpetiforme y la IgA lineal.

|             | PÉNFIGO VULGAR                                                                      | PENFIGOIDE AMPOLLOSO                                                    | HERPES GESTACIONAL                                                  | DERMATITIS HERPETIFORME                                               |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Clínica     | 40-50 años<br>Suelen afectar a mucosas<br>No prurito<br>Ampolla flácida<br>Nikolsky | Anciano<br>A veces mucosa<br>Sí prurito<br>Ampolla tensa<br>No Nikolsky | Gestante<br>No mucosas<br>Sí prurito<br>Herpetiforme<br>No Nikolsky | 15-35 años<br>No mucosas<br>Sí prurito<br>Herpetiforme<br>No Nikolsky |
| IFD         | IgG                                                                                 | IgG + C3                                                                | IgG + C3                                                            | IgA                                                                   |
| Histología  | Ampolla INTRAepidérmica<br>Hay acantólisis                                          | Ampolla SUBepidérmica<br>Hay eosinófilos                                | Ampolla SUBepidérmica<br>Hay eosinófilos                            | Ampolla SUBepidérmica<br>Neutrófilos en dermis                        |
| Tratamiento | Corticoides a dosis altas                                                           | Corticoides                                                             | Corticoides                                                         | Dieta ± dapsona                                                       |
| Recuerda    | Mortalidad < 5%                                                                     | Lo más frecuente                                                        | Recidiva si nuevo embarazo                                          | Asociada a enteropatía por gluten!! 90%                               |

Tabla 13.1. Enfermedades ampollas autoinmunitarias.



## Casos clínicos

Cuando se observa una inmunofluorescencia directa positiva en la piel lesional y perilesional, afectando a la sustancia intercelular de la epidermis, es posible establecer el diagnóstico de:

- 1) Penfigoide ampollar.
- 2) Dermatitis herpetiforme.
- 3) Epidermolisis ampollar.
- 4) Pénfigo vulgar.

RC: 4

Anciano de 80 años que bruscamente presenta, por el cuerpo y las extremidades, grandes ampollas sobre una base urticarial. Algunas son purpúricas.

No hay afectación de las mucosas. Se conserva el estado general. El prurito es discreto y las erosiones postampollosas cicatrizan dejando máculas pigmentadas. Histopatológicamente se ven ampollas subepidérmicas con abundantes eosinófilos. Por inmunofluorescencia directa, se observa un depósito lineal de IgG y C3 a nivel de la membrana basal. ¿Cuál es el diagnóstico?

- 1) Pénfigo vulgar.
- 2) Pénfigo cicatricial.
- 3) Penfigoide ampolloso.
- 4) Dermatitis herpetiforme.

RC: 3

Una mujer de 23 años acude a consulta por presentar, desde hace varios meses, unas pápulas y vesículas agrupadas localizadas en codos, rodillas, nuca y glúteos. La realización de una inmunofluorescencia directa objetiva depósitos granulares IgA en las papilas dérmicas. ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en esta paciente?

- 1) Debe aplicarse una crema acaricida (lindano, permetrina) todas las noches.
- 2) El tratamiento de elección es un corticoide tópico.
- 3) Es aconsejable que realice una dieta sin gluten.
- 4) El mejor tratamiento es el yoduro potásico.

RC: 3

En el caso de una mujer de 57 años que acude a consulta por presentar pérdida de peso intensa en los últimos meses, fiebre nocturna, malestar general, y erosiones y ampollas intensas en mucosa oral sin otra afectación cutánea, ¿qué enfermedad se debería sospechar de entre las siguientes?

- 1) Pénfigo ampolloso.
- 2) Enfermedad de Behçet.
- 3) Aftas en paciente VIH.
- 4) Pénfigo paraneoplásico.

RC: 4





# 14 Paniculitis

## Orientación MIR

Este tema en realidad es muy rentable porque el esfuerzo es mínimo. Se debe conocer lo típico del eritema nudoso (así como sus posibles etiologías) y de la vasculitis nodular. Frecuentemente, el diagnóstico diferencial será histológico (será útil la regla mnemotécnica de la [Tabla 14.1](#)).

## Preguntas MIR

► MIR 16-17, 192

## Conceptos clave

- Las paniculitis se clasifican según sus características anatómo-patológicas.
- El eritema nudoso se manifiesta en mujeres jóvenes, a veces de manera recurrente, con nódulos eritematosos dolorosos en zonas pretibiales que curan sin dejar cicatriz.
- El eritema nudoso puede ser idiopático o aparecer como respuesta a infecciones, fármacos, neoplasias o enfermedades sistémicas.
- La histología del eritema nudoso es de paniculitis septal sin vasculitis.
- La vasculitis nodular también se presenta con nódulos en piernas, aunque suele afectar a pantorrillas. Las lesiones son más crónicas con tendencia a ulcerarse y dejar cicatriz.
- La etiología de la vasculitis nodular es desconocida. Cuando se debe a una reacción de hipersensibilidad a *Mycobacterium tuberculosis*, recibe el nombre clásico de eritema indurado de Bazin.
- La histología de la vasculitis nodular es de paniculitis lobulillar con vasculitis.

## 14.1. Concepto y clasificación

Las **paniculitis** traducen una **inflamación del tejido celular subcutáneo** y se manifiestan en forma de nódulos dolorosos eritematosos o violáceos localizados preferentemente en miembros inferiores.

Su diagnóstico requiere de una biopsia profunda que incluya la hipodermis. La presencia de púrpura palpable no es propia de estos procesos, siéndolo de las vasculitis leucocitoclásticas.

La clasificación de las paniculitis (**Tabla 14.1**) es histológica y se basa en la localización del infiltrado inflamatorio, la celularidad predominante y la presencia o ausencia de vasculitis asociada.

|           | NO VASCULITIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | VASCULITIS                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Septo     | <b>Eritema nu-do-so:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Nu</b> = <b>nunca vasculitis</b></li> <li><b>do</b> = <b>doloroso</b></li> <li><b>so</b> = <b>septal</b></li> </ul> Morfea profunda<br>Necrobiosis lipoídica<br>Granuloma anular subcutáneo<br>Nódulo reumatoideo<br>Xantogranuloma necrobiótico               | <b>PAN (que lo sePAN)</b><br>Tromboflebitis migratoria                                                                                                                                                                                                   |
| Lobulillo | Pancreática (necrosis grasa)<br>Déficit de $\alpha_1$ -antitripsina<br>Lupus paniculítico<br>Asociada a dermatomiositis<br>Sarcoidosis subcutánea<br>Paniculitis gotosa<br>Infecciosa<br>Neonatal<br>Postesteroidea<br>Física<br>Facticia<br>Postradiación con esclerosis<br>Histiocítica citofágica y linfoma T paniculitis-like | <b>Eritema indurado de B-a-zin:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>B</b> = "<b>B</b>"<b>asculitis</b></li> <li><b>a</b> = <b>adipocito</b></li> <li><b>in</b> = <b>indolora</b> (<b>vasculitis nodular</b>)</li> </ul> Eritema nudoso leproso |

Tabla 14.1. Clasificación de las paniculitis.

## 14.2. Eritema nudoso

Es la paniculitis más frecuente. Aparecen nódulos y/o placas subcutáneas eritematosas y dolorosas, preferentemente en la cara anterior de las piernas y puede acompañarse de malestar general, fiebre y artralgias. Presenta un curso autolimitado y afecta predominantemente a mujeres jóvenes (**Figura 14.1**). Cura sin dejar cicatriz en un plazo de 4-6 semanas.



Figura 14.1. Eritema nudoso.

## Etiología

Se asocia a una **respuesta inmunológica de hipersensibilidad** desencadenada por diferentes estímulos antigénicos, y, la mayoría de los casos son de origen desconocido (idiopáticos); sin embargo, cuando existe una **causa subyacente**, esta suele estar en relación con:

- **Infecciones:**
  - **Bacterianas.** Estreptococos (la más frecuente), tuberculosis, lepra, linfogranuloma venéreo, *Yersinia*, *Mycoplasma*.
  - **Fúngicas.** Blastomicosis, histoplasmosis.
  - **Víricas.** Mononucleosis infecciosa, CMV (citomegalovirus).
- **Enfermedades sistémicas:**
  - **Sarcoidosis.** Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn más frecuentemente), síndrome de Behçet **MIR 16-17, 192**. Existe una forma de sarcoidosis aguda denominada síndrome de Löfgren, que incluye fiebre, adenopatías hiliares mediastínicas y eritema nudoso.
  - **Neoplasias.** Linfomas y leucemias.
- **Fármacos.** Anticonceptivos orales, antibióticos, yoduros.

*Recordar*

- La aparición de eritema nudoso con adenopatías hiliares bilaterales y fiebre es una forma de presentación aguda de la sarcoidosis que recibe el nombre de síndrome de Löfgren.

*Recordar*

- Regla mnemotécnica:
  - LOF = *LOW* Fever.
  - Gr = Ganglios.
  - EN = Eritema Nudoso.

## Diagnóstico

El diagnóstico se confirma **histológicamente** con la presencia de un infiltrado inflamatorio de predominio septal, compuesto por neutrófilos en fases iniciales y posteriormente por células de predominio mononuclear, sin vasculitis.

## Tratamiento

Está indicado reposo y eliminación del agente etiológico si es posible. Se deben emplear AINE (ácido acetilsalicílico, indometacina) o yoduro potásico. Los corticoides orales se utilizarán para casos más graves o con respuesta incompleta.

## 14.3. Vasculitis nodular. Eritema indurado de Bazin

Paniculitis caracterizada por nódulos eritematosos, habitualmente indolores, localizados en la cara posterior de las piernas y que suelen ulcerarse y dejar cicatriz atrófica (**Figura 14.2**).



**Figura 14.2.** Eritema indurado de Bazin.

Evoluciona en forma de brotes recurrentes afectando con mayor frecuencia a mujeres con edades comprendidas entre 30-50 años.

## ■ Etiología

Es de causa desconocida. Se cree debida a inmunocomplejos que dañan los vasos hipodérmicos de mediano calibre, con la consiguiente ulceración y destrucción del lobulillo.

Cuando se relaciona con la tuberculosis, recibe el nombre de eritema indurado de Bazin. En esta entidad las lesiones se deben a fenómenos de hipersensibilidad, por tanto, aunque es posible detectar material genético de *Mycobacterium tuberculosis* por técnicas de PCR, la determinación microbiológica por cultivo resulta negativa.

## ■ Diagnóstico

El diagnóstico es histológico: paniculitis lobulillar o mixta acompañada de vasculitis de arterias o venas lobulillares. De manera habitual se pueden observar granulomas tuberculoides con caseosis y necrosis grasa.

## ■ Tratamiento

Reposo y administración de AINE o yoduro potásico. En aquellos casos asociados a tuberculosis, suelen presentar buena respuesta al tratamiento tuberculostático.

*Recomenda*

- El yoduro potásico sirve para tratar las paniculitis, el síndrome de Sweet y la esporotricosis cutánea.

## Casos clínicos

Paciente de 52 años a la que, desde hace años, le aparecen en piernas lesiones nodulares que evolucionan, alternando épocas de mejoría y empeoramiento, y que a veces se ulceran. En el estudio anatomopatológico se demuestra la existencia de una paniculitis lobulillar. ¿Cuál sería el diagnóstico?

- 1) Panarteritis nudosa.
- 2) Eritema indurado de Bazin.
- 3) Eritema nudoso.
- 4) Poliangeitis microscópica.

RC: 2

En el eritema nudoso, la anatomía patológica se caracteriza por:

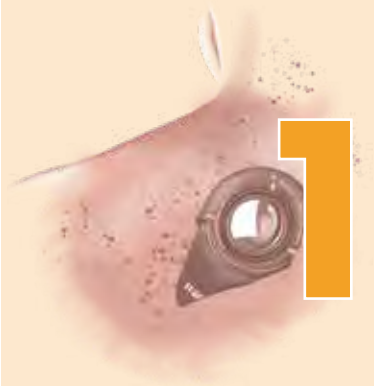
- 1) Acantosis.
- 2) Acantólisis.
- 3) Paniculitis septal.
- 4) Paniculitis lobulillar.

RC: 3

Mujer de 21 años de edad, en tratamiento con anticonceptivos orales, que comienza hace 6 días con lesiones intensamente dolorosas en región pretibial, que le causan impotencia funcional. En la exploración física se objetivan nódulos eritematosos a este nivel. Se realiza una biopsia en cuña de una de las lesiones. ¿Qué patrón esperaría encontrar en dicha biopsia?

- 1) Paniculitis septal con vasculitis.
- 2) Paniculitis lobulillar con vasculitis.
- 3) Paniculitis septal sin vasculitis.
- 4) Paniculitis lobulillar sin vasculitis.

RC: 3



# 15

## Manifestaciones cutáneas de las enfermedades endocrinas y metabólicas

### Orientación MIR

Se trata de un tema poco importante cuyo estudio se puede solucionar con lo reflejado en los conceptos clave. Lo más relevante son las manifestaciones cutáneas relacionadas con la diabetes *mellitus*, sobre todo la necrobiosis lipóidica.

### Preguntas MIR

- ▶ MIR 18-19, 73
- ▶ MIR 13-14, 17-ED

### Conceptos clave

- ⦿ El mixedema pretibial es típico de la enfermedad de Graves. Su curso es independiente de la función tiroidea.
- ⦿ El mixedema generalizado aparece en formas graves de hipotiroidismo y se cura al corregir la función tiroidea.
- ⦿ La dermatopatía diabética es la manifestación cutánea más frecuente de la diabetes *mellitus*.
- ⦿ Aunque la necrobiosis lipóidica es más frecuente en diabéticos, su curso es independiente del control glucémico. Se manifiesta como nódulos-placas marrones o amarillentas y atróficas que tienden a ulcerarse. Suelen localizarse en la cara anterolateral de las piernas.



## 15.1. Patología tiroidea

En la patología tiroidea se diferencian **hipertiroidismo** e **hipotiroidismo**.

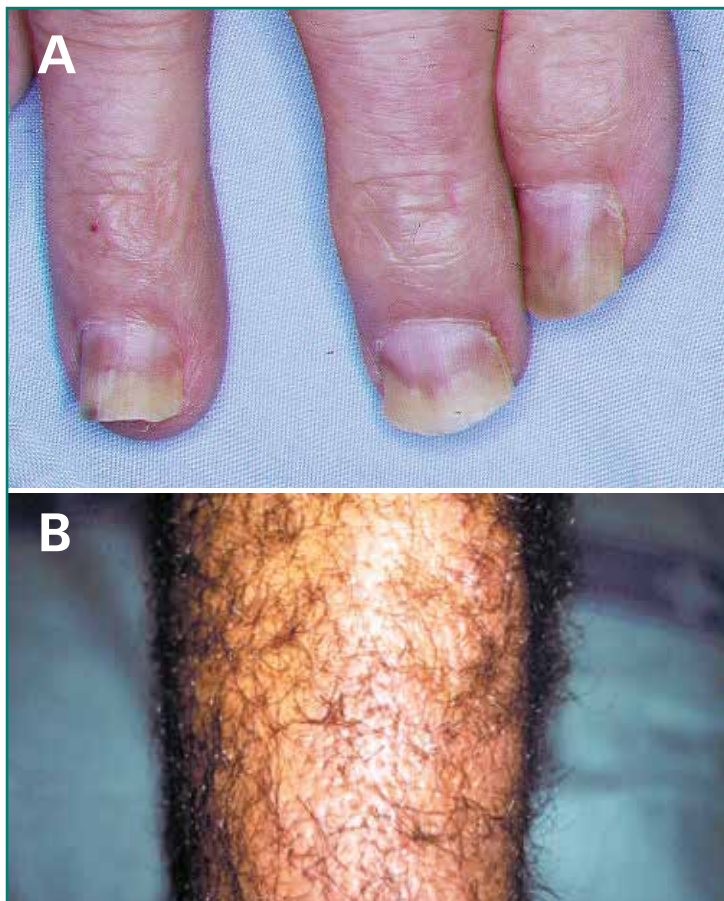
### ■ Hipertiroidismo

Piel caliente, eritematosa y húmeda por hiperhidrosis. Puede haber hiperpigmentación generalizada de tipo addisoniano o localizada (especialmente en cara, región periorbitaria, palmas y cicatrices). El pelo es fino y puede presentar alopecia difusa.

Un 5% de los pacientes hipertiroides presentan alteraciones ungueales: uñas de Plummer (**Figura 15.1A**) (con onicólisis o despegamiento del lecho), coiloniquia (cóncavas o en cuchara) y acropaquias tiroideas (dedos en palillos de tambor).

La enfermedad de Graves puede presentar mixedema pretibial (placas marrónceas induradas con aspecto de “piel de naranja” en cara anterior de piernas) (**Figura 15.1B**).

La dermatopatía es una manifestación extratiroidea de esta enfermedad mediada por la activación inmunológica de los fibroblastos que producen mucopolisacáridos, con lo cual no se modifica con la normalización de la función tiroidea (al igual que ocurre con la oftalmopatía tiroidea). El **tratamiento**, por tanto, no será el del proceso tiroideo causal sino con corticoides tópicos potentes, siendo también útil la terapia compresiva de forma adyuvante.



**Figura 15.1.** Manifestaciones del hipertiroidismo. (A) Uñas de Plummer. (B) Mixedema pretibial.

### ■ Hipotiroidismo

La piel queda pálida, fría y seca (ictiosis adquirida). En la cara aparecen signos clínicos que pueden orientar el diagnóstico, como la madarosis o alopecia de la cola de las cejas (signo de Hertoghe, no patognomónico) ▶ **MIR 13-14, 17-ED**, la macroglosia y el aspecto “aletargado”.

El cambio cutáneo más típico es el mixedema generalizado (debido al depósito de mucopolisacáridos en dermis), que sí mejora con la normalización de la función tiroidea. Las uñas frágiles y estriadas de lento crecimiento, la carotenodermia y la púrpura por fragilidad capilar también están asociadas.

*Recordar*

- La alopecia *areata* y el vitiligo son más frecuentes en los pacientes afectos tanto de hiper como de hipotiroidismo.

*Recordar*

- No se debe confundir mixedema pretibial (Graves, independiente de la función tiroidea) con mixedema generalizado (hipotiroidismo, mejora con la normalización de la función tiroidea).

## 15.2. Diabetes mellitus

En la diabetes *mellitus* (DM) hay mayor susceptibilidad a las infecciones cutáneas, ya sean bacterianas (eritrasma, piodermis estafilocócicas) o fúngicas (*Candida*, dermatofitos).

Debido a alteraciones metabólicas de los lípidos, son frecuentes los xantomas eruptivos que aparecen de forma súbita (semanas-meses) como pápulas amarillentas con borde eritematoso que desaparecen con el control metabólico. Como en otras xantomatosis, es posible encontrar acúmulos en dermis de histiocitos espumosos, llenos de lípidos en la histología.

La manifestación cutánea más frecuente de los diabéticos es la **dermopatía diabética**: placas marrones, irregulares y asintomáticas en las piernas. Es debida a la microangiopatía subyacente.

Otras manifestaciones habituales en la diabetes *mellitus* son:

- **Acantosis nigricans**. Placas marrones, papilomatosas, aterciopeladas, en flexuras de cuello, axilas e ingles (**Figura 15.2A**).
- **Necrobiosis lipóidica**. Es muy rara, aunque característica de la DM. Es más frecuente en mujeres y, aunque tiene preferencia por la cara anterolateral de la pierna, puede aparecer en cara, tronco y extremidades superiores (**Figura 15.2B**).

Es posible que preceda a la diabetes y su curso es independiente del control glucémico. Un 40% de necrobiosis lipóidicas aparecen en ausencia de diabetes.

Clínicamente se forman placas aplanadas, atróficas, bien delimitadas, de coloración amarillenta, con telangiectasias superficiales que pueden ulcerarse debido a la atrofia intensa. Se emplean los corticoides tópicos como tratamiento con escaso éxito.



**Figura 15.2.** Manifestaciones de diabetes mellitus. (A) Acanthosis nigricans. (B) Necrobiosis lipoidica. (C) Granuloma anular ► MIR 18-19, 73.

- **Granuloma anular.** Pápulas eritematosas confluentes con disposición en anillo localizadas en el dorso de manos, codos o rodillas (Figura 15.2C). Histológicamente se aprecia necrosis del colágeno con granulomas en empaquetada, siendo la histología muy parecida a la de la necrobiosis lipoidica y al nódulo reumatoide. La forma sistémica o diseminada es la que más se asocia a DM. Puede tratarse con corticoides tópicos o intralesionales, aunque en el 75% de los casos desaparece dentro de los primeros 2 años.
- **Foliculitis perforante y enfermedad de Kyrle.** Afecta principalmente a pacientes diabéticos con nefropatía crónica en diálisis. Aparecen pápulas queratósicas y nódulos crateriformes.
- **Bullosis diabeticorum.** Aparición de ampollas tensas sobre base no inflamatoria asintomáticas y sin traumatismo previo, frecuentemente en extremidades, y con tendencia a la resolución espontánea en pocas semanas.
- **Úlceras neuropáticas:** no dolorosas y en sitios de presión. En planta del pie se observa un cerco queratósico característico. Asociado a neuropatía sensitiva.

### 15.3. Patología suprarrenal

En esta patología se distinguen el **síndrome de Cushing**, con una **actividad corticoidea excesiva**, y el **síndrome de Addison**, con una **actividad corticoidea insuficiente**.

#### ■ Síndrome de Cushing

Alteración de la distribución de la grasa (cara en luna llena y jiba de búfalo) y atrofia cutánea (estrías múltiples, fragilidad de la piel y retraso en la cicatrización).

#### ■ Síndrome de Addison

Hiperpigmentación difusa (por efecto de la ACTH similar a la MSH) con acentuación en las zonas fotoexpuestas, zonas traumatizadas y en plie-

gues (sobre todo palmares). También puede asociar pérdida de vello axilar y púbico.

### 15.4. Xantomas

Los xantomas son lesiones cutáneas amarillento-anaranjadas formadas por depósito de lípidos dérmicos, que pueden ser:

- **Intracelulares:** dentro de los macrófagos, formando “células espumosas”.
- **Extracelulares:** hendiduras al fijarlos en formol.

Suelen estar relacionadas con trastornos lipídicos o paraproteinemias.

Los xantomas se clasifican en:

- **Xantomas eruptivos:** aparecen de forma súbita (semanas-meses) como pápulas amarillentas con halo eritematoso sobre superficies extensoras, nalgas y muslos. Puede asociar fenómeno isomórfico de Koebner. Aparecen en hipertrigliceridemias, ya sean hereditarias o adquiridas (obesidad, diabetes, uso de retinoides sistémicos...). Se resuelven rápidamente tras el control metabólico.
- **Xantomas tuberosos:** nódulos amarillentos de crecimiento lento sobre superficies extensoras (codos, rodillas). Asociado a hipercolesterolemia.
- **Xantomas tendinosos:** son nódulos profundos lisos sobre los tendones (típicamente sobre el tendón de Aquiles y el dorso de los dedos de manos y pies). También se asocian a hipercolesterolemia. Los que han crecido lentamente (tendinosos, tuberosos) remiten lentamente con el control metabólico, mientras que los eruptivos pueden desaparecer en pocas semanas.
- **Xantomas planos:** manchas o neoformaciones ligeramente elevadas color amarillo. El subtipo estriado palmar es muy característico de la disbetalipoproteinemia. Pueden asociarse a colestasis o a gammopatías monoclonales.
- **Xantelasmas:** son xantomas planos en los párpados. Son la forma más común. Solo en la mitad de los pacientes se asocian a hiperlipidemia.

## Casos clínicos

Paciente en seguimiento por Endocrinología. Es remitida para valoración de una placa marronácea-rosada en región pretibial. Además de ello, usted percibe otros síntomas como: piel caliente, eritematosa e hiperhidrosis, hiperpigmentación de cicatrices, pelo fino y uñas cóncavas y con onicólisis distal. Ante la sospecha del cuadro de la paciente, usted puede afirmar que:

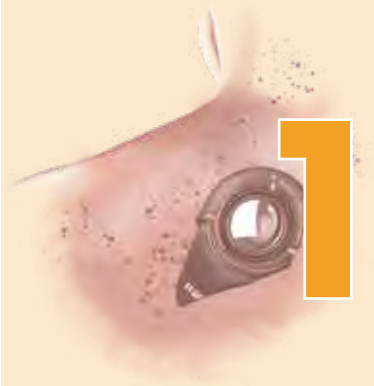
- 1) La lesión descrita corresponde con una placa de necrobiosis lipóidica. Los síntomas de la paciente son compatibles con una diabetes incipiente.
- 2) Se trata de un mixedema en una paciente con patología tiroidea. Requerirá ajuste de tratamiento para subsanar la enfermedad de base y el mixedema.
- 3) Es una lesión cuyo curso es independiente de la patología subyacente. Los corticoides pueden ser una alternativa.
- 4) Se trata de un pioderma gangrenoso y, por tanto, independiente de la patología subyacente.

RC: 3

Mujer de 53 años, con obesidad mórbida, que presenta unas placas de color marrón, papilomatosas y aterciopeladas en ingles, axilas y región cervical posterior. ¿Cuál es la causa más probable de dichas placas?

- 1) Cáncer de estómago.
- 2) Cáncer de páncreas.
- 3) Diabetes *mellitus*.
- 4) Hipotiroidismo.

RC: 3



# 16

## Manifestaciones cutáneas de las enfermedades digestivas

### Orientación MIR

El objetivo de este tema es remarcar el pioderma gangrenoso. Simplemente es necesario identificar el caso por lo típico de la clínica.

### Preguntas MIR

► MIR 13-14, 3; MIR 13-14, 4

### Conceptos clave

- Tanto el pioderma gangrenoso como el eritema nudoso pueden asociarse a enfermedad inflamatoria intestinal.
- El pioderma gangrenoso se presenta como una úlcera socavada de bordes sobreelevados violáceos que crece a pesar del tratamiento antibiótico. Es muy doloroso y puede acompañarse de fiebre.
- Su curso es independiente al de la enfermedad inflamatoria intestinal y presenta fenómeno de patergia.
- Se trata de un diagnóstico de exclusión: es obligado descartar causas infecciosas y no infecciosas (vasculitis).
- Los fármacos anti-IL-17 utilizados para tratar la psoriasis pueden en ocasiones empeorar o desencadenar un brote de enfermedad inflamatoria intestinal.



La **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) presenta manifestaciones cutáneas en un 15% de los casos. Existen varias dermatosis que se asocian de forma típica con esta enfermedad y su aparición puede ayudar al diagnóstico del cuadro digestivo.

## 16.1. Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso (**Figura 16.1**) ► MIR 13-14, 3; MIR 13-14, 4 es una **dermatosis neutrofílica** reactiva caracterizada por la aparición de úlceras dolorosas. Contrariamente a lo que podría desprenderse de su nombre, no es ni infeccioso ni gangrenoso. Es idiopático en menos de la mitad de los casos, asociándose en el 50-70% a enfermedades sistémicas como la EII (principalmente, colitis ulcerosa), artritis reumatoide, espondiloartropatías, trastornos hematológicos o neoplasias sólidas.

En ocasiones forman parte de síndromes autoinflamatorios recientemente descritos como PAPA (artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné), PAPASH (artritis piogénica, acné, pioderma gangrenoso e HS) o PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa [HS]), en los que se asocian a otras entidades como hidradenitis supurativa, acné o artritis piogénica. También puede aparecer como consecuencia del consumo de cocaína.



**Figura 16.1.** Pioderma gangrenoso.

Inicialmente, aparecen pústulas únicas o múltiples que coalescen en nódulos dolorosos que rápidamente se ulceran. Las úlceras son de crecimiento progresivo, con fondo purulento y un borde sobreelevado y violáceo característico. Son más frecuentes en las piernas, aunque pueden aparecer en cualquier localización. Pueden acompañarse de fiebre y presentar fenómeno de patergia, al igual que la enfermedad de Behçet y el síndrome de Sweet. El curso de las úlceras es tórpido, con posibles recidivas. Cuando curan, la reepitelización ocurre desde la periferia y deja una cicatriz "cribiforme" o en "papel arrugado".

La asociación más frecuente del pioderma gangrenoso es con la EII (20-30%), especialmente con la colitis ulcerosa. El diagnóstico de pioderma puede preceder, coincidir u ocurrir posteriormente al diagnóstico de la EII. Cuando se asocian, ambas enfermedades siguen un curso clínico independiente ("la piel y el intestino siguen su propio camino").

### Recuerda

- Patergia: aparición de una pústula después de un pinchazo. Lo presentan las dermatosis neutrofílicas (con infiltrado neutrofílico en la biopsia) Sweet, Behçet y pioderma.

Histológicamente, existe una úlcera con un infiltrado inflamatorio de neutrófilos sin vasculitis. El tratamiento se basa en corticoides en dosis altas, a los que se pueden asociar inmunosupresores (principalmente ciclosporina) y más recientemente, biológicos, como los anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept) o anti-IL12/23 (ustekinumab).

### Recuerda

- Regla mnemotécnica: ÚLCERAS en la piel para las ÚLCERAS en el colon (pioderma gangrenoso para colitis ulcerosa).

## 16.2. Eritema nudoso

La EII es una causa rara de esta enfermedad (véase el tema anterior, subapartado 15.2). Normalmente, cuando aparece el eritema nudoso (**Figura 16.2**), lo hace asociado a un brote activo de la EII, al contrario que el pioderma gangrenoso, que no guarda relación con el grado de actividad de la EII.



**Figura 16.2.** Eritema nudoso.

El eritema nudoso presenta un curso muy agudo y puede resolverse rápidamente con el tratamiento, por lo que es más verosímil que pueda tener una actividad paralela a la de la EII.

### Casos clínicos

Varón de 50 años de edad a quien, desde hace un año, le aparecen en distintas zonas de la piel lesiones ulcerosas que crecen en superficie y en profundidad, con lesiones pustulosas en el borde de las úlceras. Estas úlceras, algunas veces, regresan por el centro. Los traumas provocan la aparición de nuevas lesiones. El paciente tiene alteraciones intestinales que se diagnostican como colitis ulcerosa. ¿Cuál sería el diagnóstico?

- 1) Eritema nudoso.
- 2) Necrosis grasa pancreática.
- 3) Pioderma gangrenoso.
- 4) Vasculitis granulomatosa.

RC: 3





# Manifestaciones cutáneas de otras enfermedades sistémicas

## Orientación MIR

Tema poco preguntado en dermatología. La sarcoidosis tiene preguntas asociadas en neumología y la amiloidosis en reumatología. Será suficiente conocer los aspectos fundamentales. Te ayudarán las tablas correspondientes del tema.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 14-15, 115-NM
- ▶ MIR 13-14, 156-NM
- ▶ MIR 12-13, 105-NM

## Conceptos clave

- ⦿ El eritema nodoso es una de las manifestaciones NO ESPECÍFICAS de sarcoidosis y forma parte de la clínica del síndrome de Löfgren.
- ⦿ Las pápulas infiltradas de color pardo-violáceo son una de las manifestaciones ESPECÍFICAS de sarcoidosis.
- ⦿ El lupus pernio es una de las manifestaciones ESPECÍFICAS de sarcoidosis y probablemente la más CARACTERÍSTICA.
- ⦿ La amiloidosis localizada cutánea puede ser macular, papular o nodular y bastante pruriginosa. No guarda relación con la amiloidosis sistémica.
- ⦿ La amiloidosis sistémica primaria (AL) puede afectar a la piel. La secundaria no. Son típicas las pápulas y las placas de aspecto céreo localizadas en cara y cuello. Hay que descartar mieloma múltiple o discrasias sanguíneas.
- ⦿ La pelagra, por déficit de niacina o triptófano, se manifiesta a nivel cutáneo como una dermatitis fotosensible que dibuja en el cuello el signo clásico del collar de Casal.
- ⦿ El pseudoxantoma elástico se caracteriza por piel con aspecto de "piel de pollo desplumado" en laterales del cuello y estrías angioides en la retina.
- ⦿ El síndrome de Marfan presenta aracnodactilia, subluxación del cristalino y estrías de distensión.

## 17.1. Sarcoidosis

En la sarcoidosis, las **manifestaciones cutáneas** se dividen en:

- **No específicas.** En este grupo destaca el eritema nodoso (manifestación cutánea más común, que junto a fiebre, adenopatías hiliares y artritis constituyen el síndrome de Löfgren) ► **MIR 12-13, 105-NM**.
- **Específicas.** Se encuentran las pápulas infiltradas de color pardo o violáceo ► **MIR 14-15, 115-NM**, la sarcoidosis sobre cicatrices y el lupus pernio (**Figura 17.1**). Este último es la manifestación cutánea más característica, y se presenta como una placa empastada y violácea en nariz, mejillas u orejas, que se asocia con formas crónicas de sarcoidosis (uveítis anterior crónica, fibrosis pulmonar y quistes óseos).



**Figura 17.1.** Lupus pernio en un paciente con sarcoidosis.

### ■ Diagnóstico

El diagnóstico es de exclusión, basado en un cuadro clínico y radiológico compatible, biopsia con granulomas sarcoideos no caseificantes y negatividad de cultivos y tinciones para otras entidades (hongos, bacilos ácido-alcohol resistentes, etc.) ► **MIR 13-14, 156-NM**.

#### Recuerda

- No se debe confundir el lupus pernio (manifestación “específica” de la sarcoidosis) con el lupus vulgar, una forma de tuberculosis cutánea. Piensa que es mucho más “vulgar” (común) tener tuberculosis (hasta un tercio de la población mundial tiene infección latente) que sarcoidosis.

### ■ Tratamiento

El tratamiento puede abarcar desde **tratamientos tópicos** (corticoides, tacrolimus o retinoides) a **tratamientos sistémicos** con corticoides orales, metotrexato, talidomida o cloroquina, incluyendo inhibidores del TNF (tumor necrosis factor [adalimumab, infliximab]) en casos más recalcitrantes.

## 17.2. Amiloidosis

En la amiloidosis existen formas de **afectación cutánea localizada** que se muestran como máculas, pápulas o nódulos muy pruriginosos en el tronco y en las piernas, que no guardan relación con la amiloidosis sistémica.

En las **formas sistémicas**, la amiloidosis primaria (AL) es la que muestra más afectación cutánea. Es típica la tríada síndrome del túnel carpiano, macroglosia y lesiones mucocutáneas (petequias y equimosis espontáneas, pápulas o placas de aspecto céreo periorbitarias en “ojos de mapache” **[Figura 17.2]** y en otras localizaciones).



**Figura 17.2.** Ojos de mapache.

Se deben descartar discrasias de células B o mieloma múltiple a través de una **biopsia de grasa abdominal** para tinción con rojo congo (otra alternativa es tomar una muestra de mucosa rectal) y aspirado de **médula ósea**.

#### Recuerda

- La amiloidosis primaria (AL) es la forma de amiloidosis con mayor afectación cutánea (ojos de mapache, placas céricas, macroglosia y síndrome del túnel del carpo), se asocia a mieloma múltiple y discrasias sanguíneas. AL = Asociada a Linfocitos.

## 17.3. Deficiencias nutricionales

Las principales **manifestaciones cutáneas** ocasionadas por deficiencias nutricionales son: acrodermatitis enteropática (**Figura 17.3**), pelagra (**Figura 17.4**) y escorbuto.



**Figura 17.3.** Acrodermatitis enteropática (“cara de payaso”).



Figura 17.4. Pelagra.

Estas deficiencias nutricionales se resumen en la **Tabla 17.1**.

| ENFERMEDAD                  | DÉFICIT                      | CAUSA                                                                                                    | CLÍNICA                                                                                                                |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acrodermatitis enteropática | Zinc                         | Déficit enzimático en la absorción de zinc. HAR (se presenta en recién nacidos)                          | Dermatitis vesiculoampollosa, placas erosivas sangrantes "cara de payaso", caída de pelo y fragilidad ungueal, diarrea |
| Pelagra                     | Niacina y/o triptófano       | Malnutrición (alcoholismo, anorexia) o alteraciones del metabolismo del triptófano (síndrome carcinoide) | 3D: Diarrea + Demencia + Dermatitis fotosensible (collar de Casal) y piel apergaminada (pelagra = piel áspera)         |
| Escorbuto                   | Vitamina C o ácido ascórbico | Dieta pobre en frutas y verduras frescas                                                                 | Queratosis folicular, púrpura perifolicular y sangrado de encías. Hematomas dolorosos subperiósticos                   |

Tabla 17.1. Manifestaciones cutáneas por deficiencias nutricionales.

## 17.4. Trastornos del tejido elástico

Los trastornos del tejido conjuntivo y sus manifestaciones se resumen en la **Tabla 17.2**.

| PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO           |                                                                                                               |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Concepto                         | Enfermedad genética en la cual se calcifican las fibras elásticas del tejido cutáneo, ocular y cardiovascular |
| Tipos                            | I: alteraciones cutáneas, oculares y cardiovasculares<br>II: solo alteraciones cutáneas                       |
| Manifestaciones cutáneas         | Pápulas amarillas "en piel de pollo", en pliegues                                                             |
| Manifestaciones oculares         | Estrías angioides (lo más frecuente, 50%)<br>Alteraciones del pigmento retiniano (lo más precoz)              |
| Manifestaciones vasculares       | Claudicación intermitente<br>Hemorragia digestiva<br>Hipertensión<br>Oclusión coronaria                       |
| SÍNDROME DE MARFAN               |                                                                                                               |
| Concepto                         | Enfermedad genética autosómica dominante                                                                      |
| Manifestaciones cutáneas         | Estrías de distensión (lo más frecuente)<br>Elastosis perforante serpiginosa                                  |
| Manifestaciones oculares         | Luxación del cristalino                                                                                       |
| Manifestaciones esqueléticas     | Cifoescoliosis<br>Aracnodactilia<br>Deformidad torácica                                                       |
| Manifestaciones vasculares       | Aneurismas aórticos<br>Prolapso mitral                                                                        |
| SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS        |                                                                                                               |
| Concepto                         | Grupo de enfermedades genéticas con varias formas de herencia (tipo 1 es autosómica dominante y la más grave) |
| Manifestaciones cutáneas         | Fragilidad (arrugada y aterciopelada)<br>Alteración de la cicatrización                                       |
| Manifestaciones osteoarticulares | Hiperextensibilidad articular y ligamentosa                                                                   |
| Otros                            | Diátesis hemorrágica<br>Alteraciones cardíacas<br>Alteraciones oculares                                       |

Tabla 17.2. Trastornos del tejido elástico.

## Casos clínicos

Una mujer de 39 años, diagnosticada previamente de prolapso mitral, es remitida por presentar hiperlaxitud articular generalizada. En el examen físico, objetivamos la presencia de pápulas blanquecinoamarillentas en zonas de flexión de las axilas y el cuello. Un examen oftalmológico muestra estrías angioides en la retina. ¿Cuál de las siguientes enfermedades hereditarias presenta la paciente?

- 1) Pseudoxantoma elástico.
- 2) Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III.
- 3) Síndrome de Marfan.
- 4) Ocronosis.

**RC: 1**

En Dermatología se denomina lupus pernio a una forma de:

- 1) Lupus tuberculoso.
- 2) Lupus eritematoso.
- 3) Sarcoidosis.
- 4) Perniosis.

**RC: 3**

Varón de 55 años diagnosticado de mieloma múltiple presenta lesiones en placas violáceas periorbitarias y macroglosia. El diagnóstico más probable será de:

- 1) Linfoma de células B.
- 2) Déficit de vitamina C.
- 3) Amiloidosis primaria.
- 4) Calcinosis cutaneomucosa.

**RC: 3**



# 18

## Facomatosis

### Orientación MIR

Tema poco rentable: requiere un esfuerzo considerable en su estudio y no se suele preguntar en el MIR. Sería conveniente limitar el estudio a la neurofibromatosis tipo 1 y a la esclerosis tuberosa, centrándose en los conceptos clave del resto de facomatosis e ir directamente a la [Figura 18.5](#).

### Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 102
- ▶ MIR 17-18, 160

### Conceptos clave

- Las facomatosis o síndromes neurocutáneos se caracterizan por mayor incidencia de neoplasias cutáneas y neurológicas. Son de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable.
- Las manchas café con leche son el signo más precoz de la neurofibromatosis tipo I.
- Las efélides axilares (signo de Crowe) y los nódulos de Lisch del iris son muy específicos de la neurofibromatosis tipo I.
- El glioma de nervio óptico y el feocromocitoma son tumores a tener en cuenta en la neurofibromatosis tipo I.
- La esclerosis tuberosa puede expresar epilepsia, retraso mental y lesiones cutáneas como los angiofibromas faciales y fibromas ungueales.
- Las manchas hipocrómicas lanceoladas son las lesiones cutáneas más precoces de la esclerosis tuberosa, pero no son específicas.
- El astrocitoma gigantocelular es un tumor cerebral que solo se manifiesta en pacientes con esclerosis tuberosa. Son frecuentes los angiomiolipomas múltiples renales.
- El síndrome de Sturge-Weber se define por una malformación capilar en el territorio del trigémino y en meninges. Puede producir epilepsia.
- La presencia de angiomas en retina, piel y cerebelo con policitemia y quistes o tumores renales es característica de la enfermedad de Von Hippel-Lindau.



Las facomatosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, también conocidas como síndromes neurocutáneos, que se caracterizan por alteraciones de los tejidos neuroectodérmicos y por una mayor predisposición para desarrollar neoplasias neurológicas y cutáneas.

## Recuerda

- Asociaciones más típicas:
  - Sturge Weber: angioma meníngeo.
  - Von Hippel Lindau: hemangioblastoma cerebelo.
  - Esclerosis tuberosa: angiomiolipoma renal.
  - Neurofibromatosis I: hamartoma del iris (nódulos de Lisch).
  - Neurofibromatosis II: neurinoma acústico bilateral.

En las **Tablas 18.1 a 18.4** se muestran sus características principales.

### ANGIOMATOSIS ENCEFALOTRIGEMINAL (SÍNDROME DE STURGE-WEBER) (Figura 18.1)

#### Manifestaciones

Malformación capilar (mancha "en vino de Oporto") en la primera/segunda rama trigeminal  
Angioma leptomeníngeo occipital con calcificaciones de doble contorno "en vía de tren": produce crisis córiciales



Figura 18.1. Síndrome de Sturge-Weber.

Tabla 18.1. Angiomatosis encefalotrigeminal (síndrome de Sturge-Weber).

### ANGIOMATOSIS CEREBELORRETINIANA (ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU)

#### Manifestaciones

Herencia autosómica dominante, cromosoma 3  
Angiomas cutáneos (Figura 18.2)  
Hemangioblastomas retinianos:
 

- Primera manifestación de la enfermedad
- Ocasionan desprendimientos retinianos y disminución de la agudeza visual

 Hemangioblastoma cerebeloso. Puede secretar eritropoyetina y dar policitemia  
Quistes, adenomas y/o carcinomas renales, HTA, pancreáticos, hepáticos y de epidídimo  
Feocromocitoma



Figura 18.2. Enfermedad de von Hippel-Lindau.

Tabla 18.2. Angiomatosis cerebelo retiniana (enfermedad de von Hippel-Lindau).

### ESCLEROSIS TUBEROSA (ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE O "EPILOIA")

#### Herencia

Autosómica dominante, cromosomas 9 y 16

#### Diagnóstico

Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores:
 

- Criterios mayores:
  - Máculas hipomelanóticas (> 2 de al menos 5 mm)
  - Angiofibromas faciales (Figura 18.3)
  - Fibromas ungueales
- Placas en piel de chagrin (zapa)
- Hamartomas retinianos o nódulos subependimarios
- Rabdomioma cardíaco
- Angiomiolipomas

 Criterios menores:
 

- Máculas hipomelanóticas "en confeti" (< 5 mm)
- Pits dentales o fibromas intraorales
- Quistes renales
- Máculas acrómicas en retina

#### Manifestaciones cutáneas

Máculas hipopigmentadas lanceoladas (hoja de fresno) (Figura 18.4)  
Angiofibromas faciales  
Fibromas periungueales  
Placas en piel de chagrin (zapa)

#### Manifestaciones neurológicas

Crisis convulsivas. Precoces  
Retraso mental  
Hamartomas cerebrales parenquimatosos (túberes corticales). Patognomónicos  
Hamartomas subependimarios gliales. Patognomónicos. Algunos son astrocitomas gigantocelulares, exclusivos de esta enfermedad

#### Manifestaciones oculares

Hamartomas gliales retinianos. Patognomónicos

#### Manifestaciones renales

Angiomiolipomas bilaterales múltiples. Quistes

#### Manifestaciones cardíacas

Rabdomioma



Figura 18.3. Angiofibromas faciales.



Figura 18.4. Esclerosis tuberosa. Manchas hipomelanóticas en confeti.

Tabla 18.3. Esclerosis tuberosa ► MIR 22-23, 102; MIR 17-18, 160.

| NEUROFIBROMATOSIS TIPO I (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN) (Figura 18.5) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Herencia                                                                  | Autosómica dominante, relacionada con proteína supresora tumoral del cromosoma 17<br>50% esporádicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Diagnóstico                                                               | Deben cumplirse dos o más criterios: <ul style="list-style-type: none"><li>• Seis o más manchas café con leche (&gt; 5 mm en prepúberes y &gt; 15 mm en pospúberes)</li><li>• Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme</li><li>• Efélides en pliegues axilares o inguinales (signo de Crowe)</li><li>• Dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch)</li><li>• Glioma óptico</li><li>• Alteraciones óseas distintivas: displasia esfenoidal, pseudoartrosis, adelgazamiento de la cortical de los huesos largos</li><li>• Un familiar de primer grado afecto, según los criterios anteriores</li></ul> |
| Manifestaciones cutáneas                                                  | Manchas café con leche. El signo más precoz<br>Neurofibromas. Manifestación tardía<br>Efélides axilares<br>Nevus anémico, que a día de hoy no es criterio diagnóstico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Manifestaciones oculares                                                  | Nódulos de Lisch. Son hamartomas del iris, muy específicos de NF-1 ya que están en el 100% de los pacientes mayores de 20 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Manifestaciones óseas                                                     | Pseudoartrosis del tercio distal tibial<br>Displasia del ala mayor del esfenoides                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Manifestaciones endocrinas                                                | Pubertad precoz<br>Feocromocitomas<br>Otras                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Manifestaciones digestivas                                                | Neurofibromas en tracto digestivo: estreñimiento, hemorragias, obstrucción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Manifestaciones cardiovasculares                                          | HTA por feocromocitoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Manifestaciones oncológicas                                               | Predisposición para tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, melanoma maligno, leucemias, retinoblastoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| NEUROFIBROMATOSIS TIPO II                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Herencia                                                                  | Relacionada con el cromosoma 22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Manifestaciones                                                           | Neurinomas bilaterales en VIII par craneal. Meningiomas<br>Mínima o nula clínica cutánea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



Figura 18.5. Neurofibromatosis tipo I.

Tabla 18.4. Neurofibromatosis.

Algunas de las facomatosis mencionadas se resumen en la Figura 18.5:

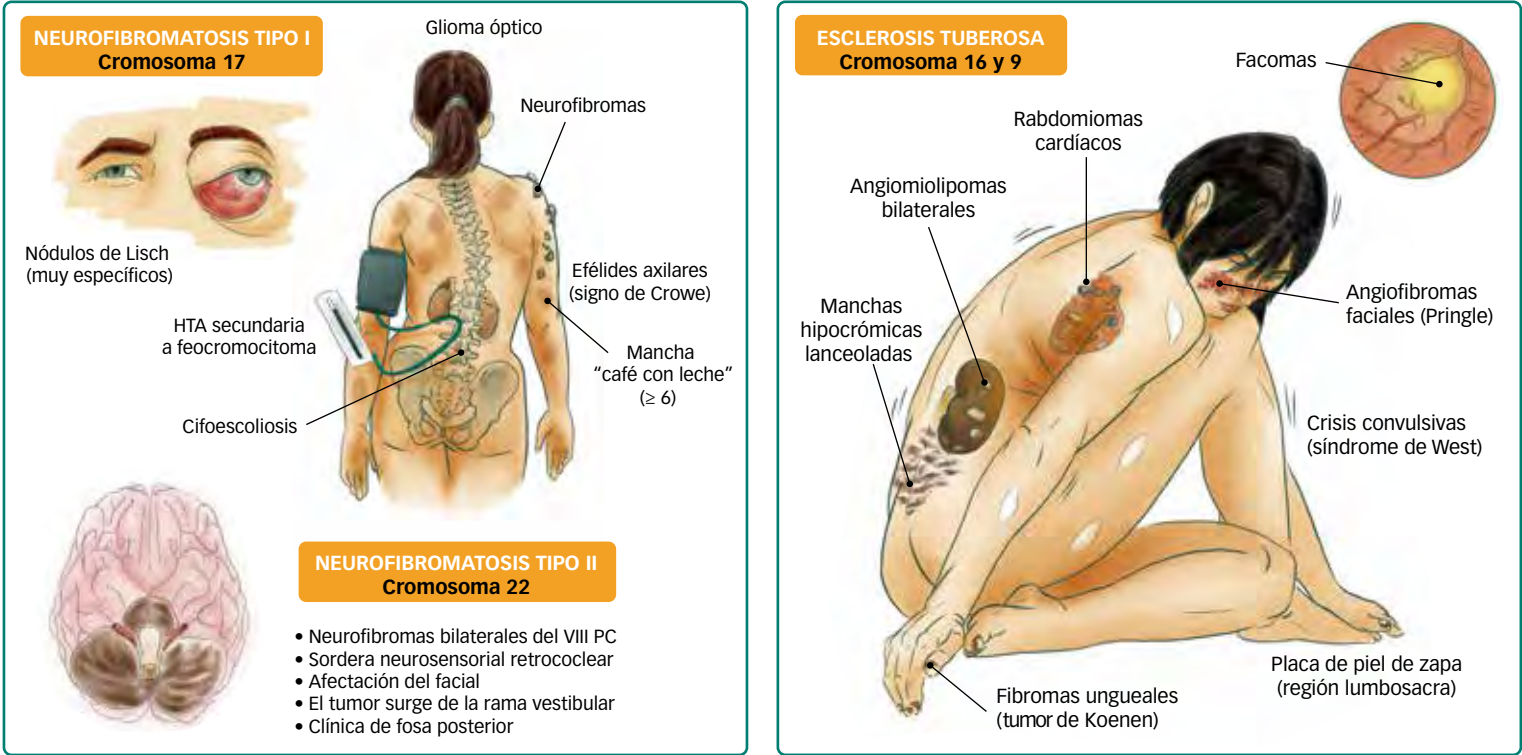


Figura 18.5. Facomatosis (continúa...).

STURGE-WEBER



- Mancha en "vino de Oporto" (trigémico)
- Angiomatosis leptomenígea
- Calcificaciones en "vía de tren"
- Crisis epilépticas

VON HIPPEL-LINDAU  
Cromosoma 3

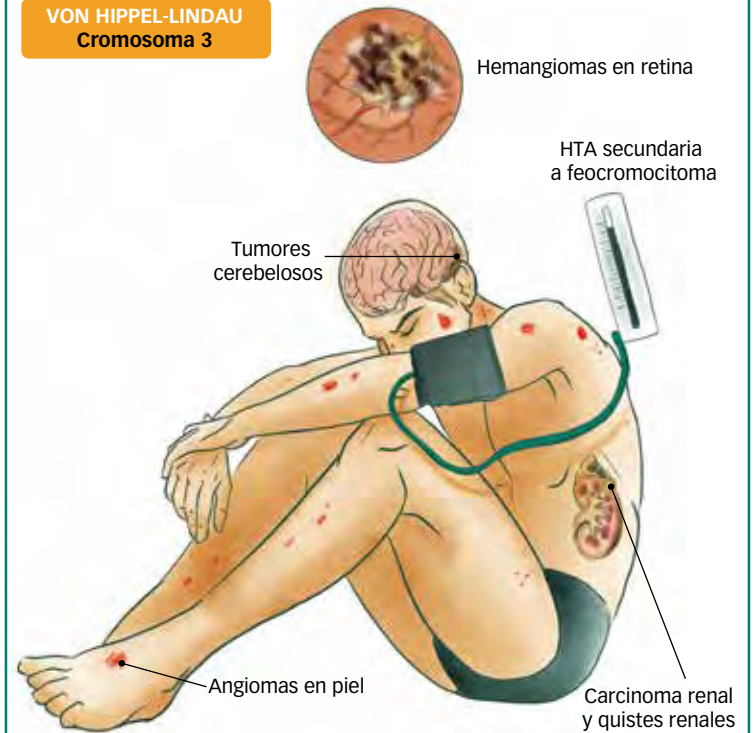


Figura 18.5. Facomatosis.

## Casos clínicos

En una revisión, a un adolescente diagnosticado de síndrome de Von Recklinghausen, se le descubren cifras altas de tensión arterial sin ninguna otra sintomatología. ¿Qué cuadro patológico acompañante de los siguientes hay que descartar?

- 1) Schwannoma perirrenal.
- 2) Glioma en región hipotalámica.
- 3) Feocromocitoma intrabdominal.
- 4) Nefropatía mesangial asociada.

RC: 3



# 19

## Tumores cutáneos benignos, lesiones cutáneas precancerosas y lesiones melanocíticas benignas

### Orientación MIR

Tema poco importante. Han sido preguntadas las queratosis seborreicas y las lesiones precancerosas, siendo la queratosis actínica la más frecuente. También hay que recordar el hemangioma infantil, el *nevus* sebáceo de Jadassohn y los síndromes que desarrollan neoplasias en su evolución (Gorlin y xeroderma pigmentoso) (Tabla 19.1). Es necesario utilizar la tabla de las principales precancerosis para aprender lo esencial. Se incluyen también las lesiones melanocíticas benignas.

### Preguntas MIR

- MIR 23-24, 3
- MIR 12-13, 19; MIR 12-13, 20

### Conceptos clave

- ◉ El hemangioma infantil es el tumor benigno más frecuente de la infancia. A diferencia de las malformaciones vasculares, no suele estar presente en el nacimiento y tiene una historia natural característica: proliferación, estabilización, involución. El tratamiento de elección en casos complicados y con riesgo de secuelas es el uso de propranolol oral.
- ◉ La queratosis actínica es la lesión precancerosa más frecuente y la fotoexposición crónica, el procarcinógeno con mayor prevalencia. Puede degenerar en carcinoma escamoso.
- ◉ Todas las lesiones crónicas de la piel pueden degenerar en carcinoma escamoso. El *nevus* sebáceo de Jadassohn es una alteración congénita que puede degenerar en carcinoma basocelular.
- ◉ El síndrome de Gorlin se manifiesta con múltiples carcinomas basocelulares en pacientes jóvenes y con independencia de la fotoexposición.
- ◉ En el xeroderma pigmentoso existe una sensibilidad exagerada al sol, con aparición de signos de fotoenvejecimiento cutáneo precoz, alteraciones oculares y múltiples carcinomas (basocelulares y escamosos) y melanomas.
- ◉ En cuanto a las lesiones melanocíticas benignas, especial mención al *nevus* melanocítico congénito (*nevus* presente desde el nacimiento, con capacidad de malignización, superior a mayor tamaño y número o afectación de SNC) o el *nevus* displásico (termino histológico, una vez extirpado, que implica un *nevus* cuyo diagnóstico diferencial con el melanoma maligno puede ser complicado). Clínicamente suelen ser asimétricos, irregulares y/o con bordes irregulares (*Nevus* atípico).



## 19.1. Tumores cutáneos benignos

Se desarrollan seguidamente los principales tumores cutáneos benignos.

### ■ Queratosis seborreica

La queratosis seborreica es el tumor benigno más frecuente del ser humano, puesto que forma parte del proceso de envejecimiento cutáneo. No requiere tratamiento, ya que nunca degenera en lesiones malignas.

Clínicamente se caracteriza por pápulas hiperqueratósicas, de superficie característicamente untuosa, rugosa o aterciopelada al tacto, con crestas, fisuras y tapones córneos en su superficie (Figura 19.1).



**Figura 19.1.** Queratosis seborreica. Obsérvense el borde delimitado, los tapones córneos y la superficie queratósica untuosa.

Es frecuente visualizar un patrón cerebriforme a la dermatoscopia. Habitualmente se pigmentan, mostrando una coloración marrón o negruzca. Se localizan en la cabeza y el tronco, y pueden ser numerosas. La erupción inflamatoria brusca de múltiples queratosis seborreicas se ha considerado habitualmente un marcador de neoplasia visceral (signo de Leser-Trélat), asociándose principalmente a tumores gástricos, aunque está discutida dicha asociación.

### ■ Dermatofibroma (“histiocitoma fibroso benigno”)

Se presenta en extremidades de mujeres jóvenes, como una pápula o nódulo pequeño y duro, engastado en la dermis y de color marrón parquizco. Es típico que se deprima en su zona central al ser pellizcado (signo del hoyuelo).

### ■ Anomalías vasculares

Aparecen desde el nacimiento o en los primeros meses de vida, si bien pueden no ser clínicamente visibles hasta muchos años después. Se pueden distinguir varios tipos, según el tamaño de los vasos afectados, la morfología y la profundidad que alcancen.

Se clasifican en dos grandes grupos:

- **Tumores vasculares.** Hacen referencia a verdaderas neoplasias con proliferación celular endotelial. Pueden ser:
  - **Hemangioma infantil.** Es el tumor benigno más frecuente de la infancia, y presenta mayor incidencia en niños prematuros y recién nacidos de bajo peso. Normalmente no son visibles en el nacimiento y aparecen en las primeras 4-6 semanas de vida. Presenta una fase de crecimiento rápido en los primeros 3-6 meses, seguido de un crecimiento más lento o estabilización hasta el año de vida, y posteriormente involucre de forma progresiva. Se dividen en superficiales o profundos (Figura 19.2). Tiene el marcador histológico específico GLUT-1 positivo. Su localización extensa en la cara obliga a descartar un síndrome PHACES (*posterior fossa malformations, hemangioma, arterial anomalies, cardiac defects, eye abnormalities and sternal defect*). Habitualmente, la actitud terapéutica era la observación; actualmente, ante hemangiomas que suponen un compromiso estético, funcional o que tienen riesgo de ulceración, se indica tratamiento precoz con propranolol oral o timolol tópico (para hemangiomas más pequeños y de menor riesgo).
  - **Hemangioma congénito.** Pueden ser rápidamente involutivos, no involutivos o parcialmente involutivos. A diferencia del hemangioma infantil, el marcador GLUT-1 es negativo.
  - **Angioma en penacho y hemangioendotelio kaposiforme.**



**Figura 19.2.** Hemangioma infantil superficial focal en fase proliferativa.

- **Malformaciones vasculares.** Surgen como alteraciones en la vasculogénesis sin presentar un recambio celular que aumenta como en el endotelio de los verdaderos tumores vasculares. Están siempre presentes en el nacimiento, si bien pueden pasar desapercibidas inicialmente.
  - **Malformaciones capilares.** Se clasifican en *nevus flammeus* o “mancha de vino de Oporto” y en *nevus simplex* o “mancha salmón” de la línea media.
  - **Malformaciones venosas.**
  - **Malformaciones linfáticas.**
  - **Malformaciones arteriovenosas.**

### Recomenda

- El hemangioma infantil es el tumor benigno más frecuente de la infancia. No suele estar presente en el nacimiento y tiene una fase de crecimiento rápido en los primeros 3-6 meses de vida, estabilización hasta el año de vida y una posterior involución progresiva. El tratamiento de elección en casos complicados es la administración precoz de propranolol oral para frenar la fase proliferativa y sus posibles secuelas.





## ■ Síndromes que asocian anomalías vasculares

Algunos síndromes que asocian anomalías vasculares son los siguientes:

- **Síndrome de Sturge-Weber** o angiomatosis encefalotrigeminal (véase el tema 18).
- **Síndrome de Klippel-Trénaunay** o hemihipertrofia hemiangiectásica. Malformación capilar y venosa asociada a hipertrofia ósea y de tejidos blandos de la extremidad afecta.
- **Síndrome de Kasabach-Merritt**. Hemangioendotelioma kaposiforme asociado a trombocitopenia por secuestro de plaquetas y hemorragia por consumo de factores de la coagulación. Puede ser mortal en un 20% de los casos presentando coagulación intravascular diseminada.
- **Síndrome de Maffucci**. Malformaciones venosas en extremidades asociadas a encondromas múltiples.
- **Síndrome del nevus azul gomoso** (*blue rubber bleb nevus [BRBNS]*). Múltiples malformaciones venosas de coloración azulada y aspecto de "tetina de goma", en la piel y el tracto gastrointestinal, que pueden producir anemia ferropénica por sangrado crónico.

## 19.2. Lesiones cutáneas precancerosas

Las principales precancerosis son las siguientes:

- **Queratosis actínica**. Es la lesión precancerosa más frecuente y afecta casi al 100% de la población de áreas soleadas. Se relaciona con el daño solar crónico, apareciendo en zonas fotoexpuestas. Clínicamente son pápulas eritematodescamativas, hiperqueratósicas, rasposas al tacto, de curso crónico ▶ MIR 23-24, 3 (Figura 19.3). Histológicamente presentan displasia queratinocítica basal. Aproximadamente el 5% de los casos progresan a carcinoma epidermoide invasivo. Estas lesiones pueden tratarse con 5-fluorouracilo tópico, imiquimod tópico, tirbanibulina tópica, terapia fotodinámica, crioterapia o cirugía. La semimucosa del labio inferior es muy vulnerable al daño por el sol y el tabaco, desarrolla lesiones equivalentes a las **queratosis actínicas** que se denominan queilitis actínica, también precursora de carcinomas epidermoides.
- **Cicatrices**. Se pueden desarrollar carcinomas epidermoides de alta agresividad sobre cicatrices crónicas, en especial las secundarias a quemaduras (úlceras de Marjolin), así como sobre úlceras tórpidas como pueden ser las varicosas.



Figura 19.3. Queratosis actínica.

- **Nevus sebáceo u organoide de Jadassohn**. Placa alopécica congénita, amarillenta, lisa o aterciopelada, que aparece en el cuero cabelludo en el nacimiento o en los primeros meses de vida (Figura 19.4). Es un hamartoma epidérmico y anexial (deriva de glándulas apocrinas y sebáceas) que, al llegar la pubertad, y por estímulo hormonal, puede crecer y degenerar en tumores benignos (siringocistoadenoma papilífero, tricoblastoma) y también en tumores malignos (el carcinoma basocelular es el más frecuente). En su tratamiento se contempla tanto la posibilidad de extirpación como la de observación.



Figura 19.4. Nevus sebáceo en cuero cabelludo.

- **Leucoplasias**. Placas blanquecinas que se localizan en las mucosas y que no se desprenden con el raspado superficial. Pueden verse en múltiples patologías como la papilomatosis oral o el liquen plano, pero también como consecuencia de la irritación crónica mecánica (asociada al uso de prótesis dental) o química (por el consumo de alcohol o tabaco) ▶ MIR 12-13, 19. Una leucoplasia tiene potencial para sufrir una transformación maligna en el 5-15% de los casos. La actitud correcta ante una leucoplasia de larga evolución debe ser el estudio histológico ▶ MIR 12-13, 20.
- **Síndrome de los nevus basocelulares** (síndrome de Gorlin). Trastorno polimalformativo autosómico dominante asociado a mutaciones germinales del gen PTCH, consistente en la aparición de múltiples carcinomas basocelulares a edades precoces y sin relación con la exposición solar. Junto con esto, se observan anomalías craneofaciales como quistes odontogénicos, hipertelorismo y protrusión frontal, que dan al paciente una facies característica, así como anomalías óseas y neurológicas, y tendencia a desarrollar neoplasias viscerales. También es bastante frecuente la presencia de pits palmoplantares. El uso de inhibidores de SMO (vismodegib o sonidegib) ha demostrado ser útil para el tratamiento y prevención de los tumores, aunque los efectos adversos pueden limitar la continuación del fármaco a largo plazo.
- **Xeroderma pigmentoso**. Enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, en la que existe un déficit en la reparación de las lesiones del ADN inducidas por la luz ultravioleta. También presenta afectación neurológica, ocular y cutánea. La clínica comienza en la infancia, sobre la piel sana. Cursa con envejecimiento cutáneo precoz, efélides y múltiples neoplasias cutáneas, entre ellas carcinomas basocelulares (los más frecuentes, al igual que en la población general), carcinomas epidermoides y melanomas. A los 20 años de edad, todos los pacientes ya han desarrollado al menos un tumor maligno. En el 80% de los casos existe alteración ocular: inicialmente fotofobia y conjuntivitis, luego queratitis, ectropión y otras complicaciones. El 40% de los pacientes presenta una degeneración neurológica progresiva, con retraso mental y epilepsia. El único tratamiento aplicable es la fotoprotección y la extirpación precoz y adecuada de los tumores.

En la **Tabla 19.1** se resumen las principales precancerosis.

| DERMATOSIS                | TUMOR AL QUE PREDISPONE                       | OBSERVACIONES                                                                                        |
|---------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Queratosis actínica       | Carcinoma epidermoide                         | Lesión precancerosa más frecuente<br>Relación con exposición solar crónica                           |
| Queilitis actínica        | Carcinoma epidermoide                         | Forma labial de la queratosis actínica<br>Mayor poder de malignización y diseminación                |
| Nevus sebáceo u organoide | Carcinoma basocelular                         | Actualmente cuestionado (realmente tricoblastomas)<br>Placa alopecica amarillenta en cuero cabelludo |
| Síndrome de Gorlin        | Carcinoma basocelular                         | Carcinomas basocelulares múltiples en jóvenes                                                        |
| Xeroderma pigmentoso      | Carcinoma basocelular, epidermoide y melanoma | Genético. Reparación defectuosa del ADN dañado<br>Se acompaña de anomalías oculares                  |

**Tabla 19.1.** Principales precancerosis.

## 19.3. Lesiones melanocíticas benignas

Las lesiones pigmentadas más importantes son las siguientes:

- **Nevus melanocíticos adquiridos.** Proliferaciones melanocíticas benignas que aparecen desde la infancia y que aumentan con la edad, existiendo dos picos: uno entre la primera y la segunda décadas de la vida, y otro en la cuarta. Pasados los 50 años, algunos pierden el pigmento o desaparecen. Pueden encontrarse en la unión dermoepidérmica (*nevus juntural*), y penetran en la dermis (*nevus compuesto*) o solo con componente dérmico (*nevus intradérmico*).
- **Nevus melanocíticos congénitos.** Presentes desde el nacimiento. Afectan al 0,2% de los recién nacidos. Son máculas o placas pigmentadas que suelen asociarse a pelos gruesos en su superficie. El *nevus* melanocítico congénito gigante se caracteriza por un tamaño superior a 20 cm. Aunque la actitud frente a ellos no está clara, se recomienda un seguimiento cercano, y solamente su extirpación en caso de que presenten algún signo clínico o dermatoscópico de atipia. Tienen mayor riesgo de malignización a mayor tamaño y número, y principalmente si se acompañan de una proliferación de células melanocíticas en leptomeninges u otras zonas del SNC (la denominada "melanosis neurocutánea").

- **Nevus displásicos.** Es un término histológico. *Nevus* con grados de displasia histológica cuyo diagnóstico diferencial con el melanoma maligno puede ser complicado. Clínicamente suelen ser asimétricos, irregulares y/o con bordes irregulares y un patrón dermatoscópico atípico (suelen denominarse *nevus* atípicos clínicamente). Pueden ser precursores de melanoma y, además, su presencia es un marcador de mayor riesgo de melanoma.
- **Nevus de Spitz.** Es el mal llamado *melanoma juvenil*. Se trata de una proliferación melanocítica que clínica e histológicamente puede confundirse con un melanoma. Clínicamente cursa como una pápula pigmentada o eritematosa que aparece habitualmente en la infancia o adolescencia. Se localiza con frecuencia en la cara.
- **Nevus de Sutton o halo nevus.** Consiste en un *nevus* melanocítico que comienza a involucionar, y aparece un halo de despigmentación de forma simétrica a su alrededor (**Figura 19.5**). Es más frecuente en pacientes con vitíligo y pacientes jóvenes.



**Figura 19.5.** Nevus de Sutton o halo nevus.

- **Nevus azul.** Son de coloración azul pizarra y asientan con mayor frecuencia en la cara y el dorso de manos y pies. Debe hacerse diagnóstico diferencial con melanoma dérmico primario y metástasis de melanoma.
- **Nevus de Ota** (cabeza "Ota"). Aparece en zonas inervadas por la primera y la segunda rama del trigémino, y afecta casi siempre a la esclera y conjuntiva ocular.
- **Nevus de Ito** (hombr "Ito"). Similar al de Ota, pero localizado en la región acromioclavicular.
- **Mancha mongólica.** Suele estar presente en el nacimiento, generalmente en la región lumbosacra y glúteos. Tiende a desaparecer en la infancia.

La coloración azulada de estas lesiones se debe al efecto Tyndall por la localización de los melanocitos en la dermis. Son más frecuentes en los orientales y en fototipos altos.

## Casos clínicos

En una campaña de cribado de cáncer cutáneo, un periodista divulgativo pregunta sobre los factores de riesgo de desarrollo de carcinomas epidermoides. Todas las lesiones siguientes y síndromes presentan riesgo de degeneración en carcinoma epidermoide, excepto:

- 1) Queratosis actínica.
- 2) Síndrome de Gorlin.
- 3) Xeroderma pigmentoso.
- 4) Queilitis actínica.

RC: 2

Un paciente de 15 años de edad acude a consulta remitido desde el médico de Atención Primaria para cribado de cáncer cutáneo. Presenta antecedentes familiares de xeroderma pigmentoso que ha requerido extirpaciones múltiples de lesiones cutáneas. En este paciente será importante descartar de forma precoz la presencia de las siguientes neoplasias malignas cutáneas, excepto:

- 1) Carcinoma epidermoide.
- 2) Melanoma maligno.
- 3) Carcinoma basocelular.
- 4) Carcinoma de las células de Merkel.

RC: 4



# 20 Cáncer cutáneo no melanoma

## Orientación MIR

Tema poco preguntado, aunque de importancia creciente debido a su elevada incidencia y a la aparición de nuevas alternativas terapéuticas. La **Tabla 20.1** resume de forma breve las principales diferencias entre el carcinoma basocelular y el epidermoide.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 23-OF
- ▶ MIR 21-22, 5
- ▶ MIR 20-21, 9
- ▶ MIR 17-18, 27; MIR 17-18, 181
- ▶ MIR 14-15, 31; MIR 14-15, 32

## Conceptos clave

- ⊙ El carcinoma basocelular es la neoplasia más frecuente. Se produce en zonas fotoexpuestas y habitualmente en pacientes con edad superior a 40 años (se debe a la exposición solar crónica).
- ⊙ El carcinoma basocelular se presenta en forma de pápula perlada con telangiectasias superficiales sobre una piel sana. Las metástasis son excepcionales y no aparece en mucosas.
- ⊙ Vismodegib es un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog que tiene indicación en carcinomas basocelulares localmente avanzados o metastásicos, siempre que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico ni a radioterapia.
- ⊙ El carcinoma escamoso, epidermoide o espinocelular es menos frecuente. Suele aparecer sobre una piel dañada (queratosis actínicas) o mucosa alterada (queilitis actínica del labio o eritroplasia de Queyrat de mucosa genital).
- ⊙ El carcinoma epidermoide puede ocasionar metástasis a distancia, sobre todo en los del labio inferior.
- ⊙ La aparición de una lesión nodular con cráter córneo central y crecimiento rápido es típica del queratoacantoma.

## 20.1. Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular es el tumor maligno más frecuente en la especie humana y, en Occidente, su incidencia casi quintuplica la del cáncer de pulmón. Constituye aproximadamente el 60% de todos los cánceres de piel y supone entre el 60-75% de los carcinomas.

La exposición solar crónica es su principal factor etiológico; por esta razón, la mayor parte de ellos aparecen en la cara y a partir de los 40 años. Un factor de riesgo añadido es tener un fototipo I o II: piel que tiende a quemarse más que a broncearse, con pelo y ojos claros.

### Anatomía patológica

Histológicamente, deriva de las células pluripotenciales de la capa basal de la epidermis, que proliferan y se disponen en forma de nidos y cordones celulares en empalizada.

### Clínica

Consiste en una pápula rosada de brillo perlado de crecimiento progresivo, que tiende a ulcerarse y sangrar (**Figura 20.1**) ▶ **MIR 23-24, 23-OF; MIR 20-21, 9**. Suele presentar telangiectasias y/o glóbulos pigmentados en su interior.



**Figura 20.1.** Carcinoma basocelular nodular. Brillo perlado con telangiectasias superficiales.

Las estructuras dermatoscópicas más frecuentes son los nidos ovoides azul-gris y las telangiectasias arboriformes. Aparece, por orden de frecuencia, en las siguientes partes: cabeza, cuello, extremidades superiores y tronco. Destruye por proximidad los tejidos, y son excepcionales las metástasis a distancia. Suele localizarse sobre piel sana y no aparece en mucosas (existe algún caso muy excepcional en la literatura).

Las formas clínicas especiales son las siguientes:

- **Esclerodermiforme.** Placa blanco amarillenta mal delimitada, esclerótica, que casi nunca se ulcera y aparece sobre todo en la cara. Es una forma resistente a la radioterapia.

- **Superficial o multicéntrico.** Variante eritematodescamativa, que típicamente se localiza en tronco. Determinadas estructuras dermatoscópicas son específicas de este subtipo.
- **Úlcus rodens (terebrente).** Forma agresiva, con ulceración y crecimiento en profundidad, que produce extensa destrucción local ▶ **MIR 14-15, 31**.
- **Nodular.** Pápula o nódulo perlado con telangiectasias ▶ **MIR 23-24, 23; MIR 20-21, 9**.

### Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de elección es la cirugía. Como subtipo de esta, la cirugía de Mohs se emplea en zonas donde hay que conservar tejido sano circundante (punta nasal, pabellones auriculares), en recidivas y en aquellos subtipos de bordes clínicamente mal definidos como el esclerodermiforme.

En pacientes muy ancianos que no puedan ser sometidos a intervención quirúrgica o cuando el tumor, por tamaño, es irresecable, la radioterapia es una opción curativa con muy buenos resultados.

Como alternativas terapéuticas para formas superficiales se utilizan: crioterapia, electrocoagulación, imiquimod y terapia fotodinámica.

En aquellos casos excepcionales de carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico, que no sea candidato a tratamiento quirúrgico ni a radioterapia, el tratamiento con inhibidores selectivos de la vía de señalización Hedgehog (vismodegib, sonidegib) es una alternativa. Su administración permite una reducción del tamaño del tumor, aunque los efectos adversos asociados (espasmos musculares, alopecia, disgeusia, alteraciones gastrointestinales y pérdida de peso) limitan su uso mantenido.

### Recomenda

- El vismodegib o el sonidegib son fármacos inhibidores de la vía de señalización Hedgehog que tiene su indicación en aquellos carcinomas basocelulares localmente avanzados o metastásicos, siempre que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico ni a radioterapia.

El pronóstico del tumor es habitualmente excelente, ya que su crecimiento es lento y las metástasis son excepcionales ▶ **MIR 14-15, 32**.

## 20.2. Carcinoma epidermoide, espinocelular o escamoso

Es el segundo tumor cutáneo maligno en frecuencia, teniendo mayor incidencia que el basocelular en algunas localizaciones como, por ejemplo, las manos. Deriva de los queratinocitos de la epidermis y puede aparecer tanto en la piel como en las mucosas. Las metástasis ganglionares son relativamente frecuentes en formas de alto riesgo (**Figura 20.2**).





Figura 20.2. Carcinoma epidermoide, espinocelular o escamoso.

## ■ Etiopatogenia

La exposición solar es el principal factor etiológico, por eso aparece en zonas de exposición solar como la cara. En la mayoría de los casos se asienta sobre lesiones premalignas: queratosis actínicas, leucoplasias, cicatrices y úlceras crónicas, entre otras. Otro factor etiopatogénico importante es la inmunosupresión, involucrada generalmente en formas más agresivas

► MIR 17-18, 181.

## ■ Anatomía patológica

Los queratinocitos atípicos, inicialmente, respetan la integridad de la membrana basal (se habla en ese estadio de carcinoma epidermoide *in situ*, o enfermedad de Bowen).

Cuando el epidermoide *in situ* asienta en mucosas, se denomina eritroplasia de Queyrat. Posteriormente infiltra la dermis y rompe la membrana basal, y puede ocasionar metástasis. Estas son principalmente linfáticas, y el riesgo de metástasis es mayor en los epidermoides de mucosas, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

## ■ Clínica

Su presentación clínica es más polimorfa que la del basocelular, a modo de placas eritematosas o eritematodescamativas de larga evolución que, con el tiempo, adoptan formas papulotumorales, con frecuencia de aspecto queratósico, ulceradas y sangrantes o malolientes

► MIR 21-22, 5.

## ■ Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad, al igual que en el carcinoma basocelular.

La radioterapia se emplea con éxito, en especial en pacientes ancianos inoperables, epidermoides de mucosas y para reducir masa tumoral. En los carcinomas intraepiteliales o carcinomas *in situ* es posible el uso de crioterapia, terapia fotodinámica, imiquimod tópico, 5-fluorouracilo tópico,

electrocoagulación o destrucción mediante láser de dióxido de carbono. Para los casos metastásicos o localmente avanzados se puede valorar el uso de inhibidores del *checkpoint* anti-PD1 (cemiplimab).

El pronóstico suele ser bueno, aunque en aquellas lesiones de alto riesgo (> 6 mm de profundidad, invasión perineural, gran tamaño, mala diferenciación, o áreas de riesgo alto, como oreja y labio) se recomienda un seguimiento mediante pruebas de imagen para descartar enfermedad a distancia (principalmente ganglionar en cabeza y cuello), a veces realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) o radioterapia adyuvante.

## ■ Queratoacantoma

Es una lesión de crecimiento rápido, con morfología característica cráteriforme e histología de carcinoma epidermoide bien diferenciado.

Actualmente se discute si realmente es una variedad más de carcinoma epidermoide o una entidad independiente. Entre sus factores de riesgo se encuentran la exposición solar, fototipos bajos y uso de fármacos inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib). Se presenta como una pápula cupuliforme simétrica con un cráter córneo central (Figura 20.3).



Figura 20.3. Queratoacantoma ► MIR 17-18, 27.

Su comportamiento suele ser benigno, y puede resolverse espontáneamente, dando lugar a una cicatriz. Suele extirparse quirúrgicamente para descartar formas agresivas. Algunos pueden resolverse o disminuir de tamaño tras varias sesiones de metotrexato intralesional.

La Tabla 20.1 sintetiza las diferencias entre los carcinomas basocelular y epidermoide.

|            | CARCINOMA BASOCELULAR                                                                                            | CARCINOMA EPIDERMOIDE                                                                                                        |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecuencia | Mayor                                                                                                            | Menor                                                                                                                        |
| Etiología  | Fotoexposición                                                                                                   | Fotoexposición (+ importante)                                                                                                |
| Clínica    | Brillo perlado<br>Telangiectasias superficiales<br>Sobre piel "sana" destruye por proximidad<br>Nunca en mucosas | Eritema, descamación<br>Más queratósico<br>Sobre lesión premaligna (o no)<br>Puede dar metástasis<br>Puede afectar a mucosas |

Tabla 20.1. Diferencias entre carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide.



## 20.3. Carcinoma de células de Merkel

El carcinoma de células de Merkel (**Figura 20.4**) es un tumor de origen neuroendocrino infrecuente pero con una tasa de mortalidad que supera a la del melanoma. En su etiopatogenia se han implicado la exposición solar y la inmunosupresión. Hasta el 80% de los casos se ha asociado a un poliomavirus.

La inmunohistoquímica típica se caracteriza por la positividad a CK20+, cromogranina y sinaptofisina. La regla AEIOU resume este tumor: **asintomático**, **expansión rápida**, **inmunosupresión**, **older** (> 50 años), **ultravioleta**. Su tratamiento es quirúrgico (+ radioterapia +/- linfadenectomía); y avelumab y pembrolizumab son inhibidores del *checkpoint* (anti-PDL1 y anti-PD1 respectivamente) aprobados para su tratamiento en los localmente avanzados o metastásicos no candidatos a cirugía.



**Figura 20.4.** Carcinoma de células de Merkel.

### Casos clínicos

Un varón de 87 años acude a consulta con múltiples comorbilidades por la aparición de una lesión en el ala nasal derecha. Aporta informes de alta de intervenciones quirúrgicas previas sobre esa zona, en los que se puede leer en el apartado de anatomía patológica que se trataba de un epiteloma basocelular de patrón infiltrativo. Usted percibe mucha ansiedad en los familiares del paciente, ya que se le ha intervenido previamente en dos ocasiones en esa área ocasionándole una distorsión anatómica considerable.

El tratamiento de elección en este complejo caso sería:

- 1) Terapia tópica con imiquimod.
- 2) Terapia fotodinámica.
- 3) Radioterapia.
- 4) Cirugía micrográfica de Mohs.

RC: 4

Una mujer de 65 años de edad acude a consulta por una lesión preauricular de tiempo de evolución desconocido. Refiere la presencia de una costra "que nunca termina de curar". A la exploración se puede observar que presenta una pápula de 0,7 cm de tamaño, cubierta por costra serohemática central y bordes sobreelevados perlados, con telangiectasias ramificadas en su superficie. El diagnóstico mas probable será:

- 1) Carcinoma epidermoide.
- 2) Queratosis actínica.
- 3) Melanoma maligno.
- 4) Carcinoma basocelular.

RC: 4



# Melanoma maligno

## Orientación MIR

Se trata del tema habitualmente más preguntado del temario de dermatología, por lo que debemos dominarlo. Hay que centrarse en los criterios pronósticos del melanoma precoz (especialmente en el índice de Breslow) y en las distintas formas clinicopatológicas. En cuanto al manejo, es importante conocer las indicaciones de ganglio centinela y los nuevos tratamientos disponibles para el manejo del paciente con enfermedad diseminada.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 200
- ▶ MIR 17-18, 197
- ▶ MIR 16-17, 68
- ▶ MIR 13-14, 217
- ▶ MIR 12-13, 17; MIR 12-13, 18

## Conceptos clave

- El melanoma es uno de los tumores cutáneos más agresivos por su capacidad de metastatizar.
- Es más frecuente en mujeres jóvenes y suele aparecer sobre la piel sana. Menos frecuentemente crece sobre un *nevus* previo.
- Se relaciona con la fotoexposición aguda (quemadura solar en la infancia) y con fototipos cutáneos claros.
- El melanoma que presenta mayor incidencia es el melanoma de extensión superficial.
- El de peor pronóstico es el melanoma nodular (solo tiene fase de crecimiento vertical).
- El melanoma tipo lentigo maligno es el de mejor pronóstico, típico de ancianos.
- El melanoma lentiginoso acral no tiene relación con el sol y es el menos frecuente.
- El factor pronóstico más importante en el melanoma localizado cutáneo es el grado de invasión vertical, medido por el índice de Breslow.
- El diagnóstico y tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica precoz. La biopsia selectiva de ganglio centinela está indicada principalmente en aquellos melanomas con Breslow > 0,8 mm.
- El tratamiento de la enfermedad diseminada se basa en el uso de las terapias dirigidas contra mutaciones del gen BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), gen MEK (cobimetenib, trametenib, binimetenib) o en tratamientos de inmunoterapia que potencien la respuesta antitumor del sistema inmunitario (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). Ambas opciones han demostrado aumentar la supervivencia global.

## 21.1. Epidemiología y etiología

El **melanoma** es uno de los **tumores cutáneos más agresivos** por su enorme capacidad de producir metástasis. Representa el 3-5% de todos los cánceres de piel y tanto su incidencia (3-7% por año) como su mortalidad están aumentando cada año. Suele aparecer en edades más precoces que los epitelomas y globalmente es más frecuente en mujeres (2:1).

Es una neoplasia derivada de los melanocitos y puede aparecer **en cualquier localización** donde estos existan. En la piel, lo más frecuente es que aparezcan sobre piel sana (*de novo*). Sin embargo, existen proliferaciones melanocíticas que tienen mayor probabilidad de degenerar en melanoma: principalmente el *nevus* congénito gigante (de tamaño superior a 20 cm) y, según algunos autores, el *nevus* displásico.

Como en otros tumores cutáneos, la **exposición solar** (especialmente las quemaduras en la infancia, más que una exposición crónica y mantenida a la luz solar) es un **factor de riesgo** de primer orden en su aparición. Otras circunstancias como los fototipos claros, la presencia de múltiples *nevus* displásicos o un elevado número de *nevus* melanocíticos son también factores de riesgo. Asimismo, son muy importantes los antecedentes familiares de melanoma, ya que algunas mutaciones genéticas determinan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (CDKN2A, CDK4 y otros).

El melanoma realiza el **crecimiento en dos fases**, una en **sentido transversal** (fase radial) y otra en **sentido vertical** con infiltración en la dermis.

El riesgo de diseminación a distancia viene determinado principalmente por esta segunda fase, al tomar contacto las células neoplásicas con vasos linfáticos y sanguíneos de la dermis.

En los últimos años, el estudio de las **alteraciones genéticas** de los diferentes tipos de melanoma ha permitido identificar una serie de mutaciones características que se encuentran con elevada frecuencia en estos tumores. De todas ellas, las **mutaciones del gen BRAF** (presentes en el 50-60% de los melanomas) tienen especial relevancia, ya que el desarrollo de terapias diana específicas ha supuesto un cambio radical en el manejo del paciente con enfermedad diseminada.

La frecuencia de aparición de diferentes mutaciones genéticas varía según el subtipo de melanoma. En algunos melanomas cutáneos destaca la firma genética de la **radiación ultravioleta** (fotoexposición crónica), mientras que en el melanoma acral, de mucosas o uveal existen mutaciones específicas sin relación con el daño solar.

## 21.2. Formas clinicopatológicas

Las **formas clinicopatológicas** que vamos a ver a continuación son: melanoma tipo lentigo maligno, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y melanoma lentiginoso acral.

En la **Figura 21.1** se resumen las características de cada una.

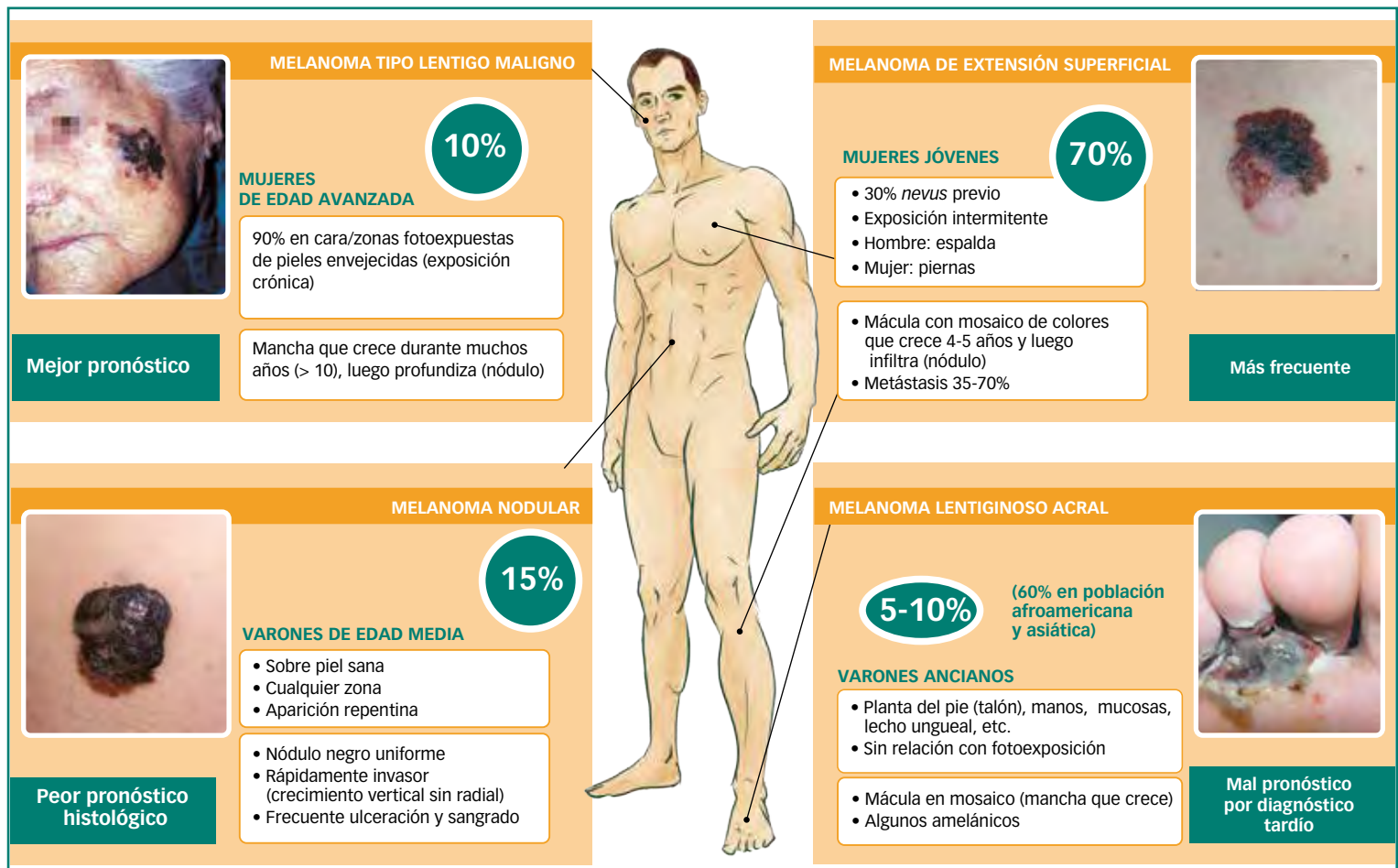


Figura 21.1. Formas clinicopatológicas del melanoma maligno.



## ■ Melanoma tipo lentigo maligno

El melanoma tipo lentigo maligno está relacionado con la **exposición solar crónica durante años**; por tanto, suele aparecer en ancianos en áreas fotoexpuestas de forma crónica, habitualmente en la cara. Es el melanoma más frecuente **en la tercera edad**.

En la fase de crecimiento radial se aprecia una mácula negruzca discrómica, extensa y de bordes irregulares (la llamada peca melanótica de Hutchinson o melanosis de Dubreuilh). Esta fase radial es larga, dura 10 o más años (por eso es la variante de mejor pronóstico), y sigue un crecimiento vertical en el que se aprecian elevaciones en la lesión por invasión dérmica.

Cuando la lesión **no ha traspasado** aún la **membrana basal** –melanoma *in situ*– se denomina **lentigo maligno**, mientras que, si ya **existe invasión** dérmica es cuando hablamos de **lentigo maligno-melanoma**.

Histológicamente, el lentigo maligno se caracteriza por voluminosos melanocitos fusiformes, al principio aislados entre las células de la capa basal y más adelante forman grupos pequeños en el resto de la epidermis.

## ■ Melanoma de extensión superficial

El melanoma de extensión superficial es la **forma clínica más frecuente**. Se relaciona con la exposición solar aguda e intermitente (quemaduras solares en la infancia) y su incidencia máxima aparece entre los 20-60 años. Se localiza en zonas en las que la exposición solar es intermitente o inconstante: es más frecuente en las piernas en las mujeres y en la espalda en los varones.

Clínicamente es característico que la lesión sufra **cambios de color e intensos fenómenos de regresión**. La fase de crecimiento radial dura una media de 5 años y tras ella aparecen sobre el borde de la lesión pápulas, nódulos, ulceraciones y fenómenos hemorrágicos que delatan la presencia de la fase vertical.

Microscópicamente, los melanocitos neoplásicos son redondeados, casi monomorfos, con un amplio citoplasma claro y agrupados en nidos irregulares en tamaño y distribución ► **MIR 12-13, 18**.

## ■ Melanoma nodular

El melanoma nodular se trata de una **variedad muy agresiva**, debido a que la única fase de desarrollo reconocible es la de crecimiento vertical desde el principio. Debuta preferentemente en la cabeza o el tronco, como un nódulo marrón oscuro o negro, sin que se observe claramente hiperpigmentación macular en la periferia de la lesión.

Microscópicamente, se observa que, desde el primer momento los **melanocitos atípicos** proliferan en la zona juntural dermoepidérmica, rompen la membrana basal y penetran en la dermis sin crecimiento radial para tomar contacto de forma precoz con vasos sanguíneos y linfáticos. Falta la reacción defensiva del estroma, parcial o totalmente.

## ■ Melanoma lentiginoso acral

El melanoma lentiginoso acral suele implicar a **palmas, plantas y uñas**. Es la forma clínica más frecuente en sujetos afroamericanos y asiáticos, y la menos habitual en los caucásicos, por eso se admite que el sol no tenga un papel relevante en este tipo de melanoma.

Suele ser recidivante y tener mal pronóstico porque el diagnóstico es tardío. Su aspecto histológico es semejante al lentigo maligno.

### Recuerda

- En todas las variantes de melanoma, excepto en la nodular, es posible hallar el componente de crecimiento radial al menos en **tres crestas interpapilares** sucesivas adyacentes al sector nodular, en el momento de detectar la invasión vertical.

## 21.3. Factores pronósticos

El melanoma tiene gran tendencia a la **invasión a distancia**, tanto linfática como hemática, con desarrollo precoz de metástasis que suelen ser las causantes de la muerte de los pacientes.

Las **metástasis** más frecuentes en el melanoma maligno se localizan en los ganglios linfáticos de drenaje del territorio afectado. También aparecen habitualmente en piel circundante (satelitosis), pulmón, sistema nervioso central (principal causa de muerte) y otras.

## ■ Profundidad de la invasión

En los estadios clínicos I y II (lesiones invasivas localmente sin afectación linfática), el factor pronóstico más importante es la profundidad o grado de invasión vertical del tumor, medida en milímetros (índice de Breslow)

► **MIR 13-14, 217; MIR 12-13, 18**.

El **índice de Breslow (Figura 21.2)** mide la profundidad en milímetros desde el estrato granuloso hasta la célula melánica tumoral más profunda (entre paréntesis, se describe el porcentaje de pacientes que sobrevive a los 10 años):

- **< 1 mm**: mínimo riesgo, pronóstico excelente (96%).
- **1-2 mm**: riesgo moderado de metástasis (87%).
- **2-4 mm**: riesgo elevado (70%).
- **> 4 mm**: riesgo muy elevado, mal pronóstico (50%).

El **nivel de Clark (Figura 21.2)** se utiliza menos para la estadificación que el índice anterior. Mide la profundidad del tumor según el nivel dermoepidérmico afectado:

- **I**: no rebasa la membrana basal (intraepidérmico o *in situ*).
- **II**: invade parte de la dermis papilar.
- **III**: invade toda la dermis papilar de forma masiva.
- **IV**: invade la dermis reticular.
- **V**: afecta al tejido celular subcutáneo.

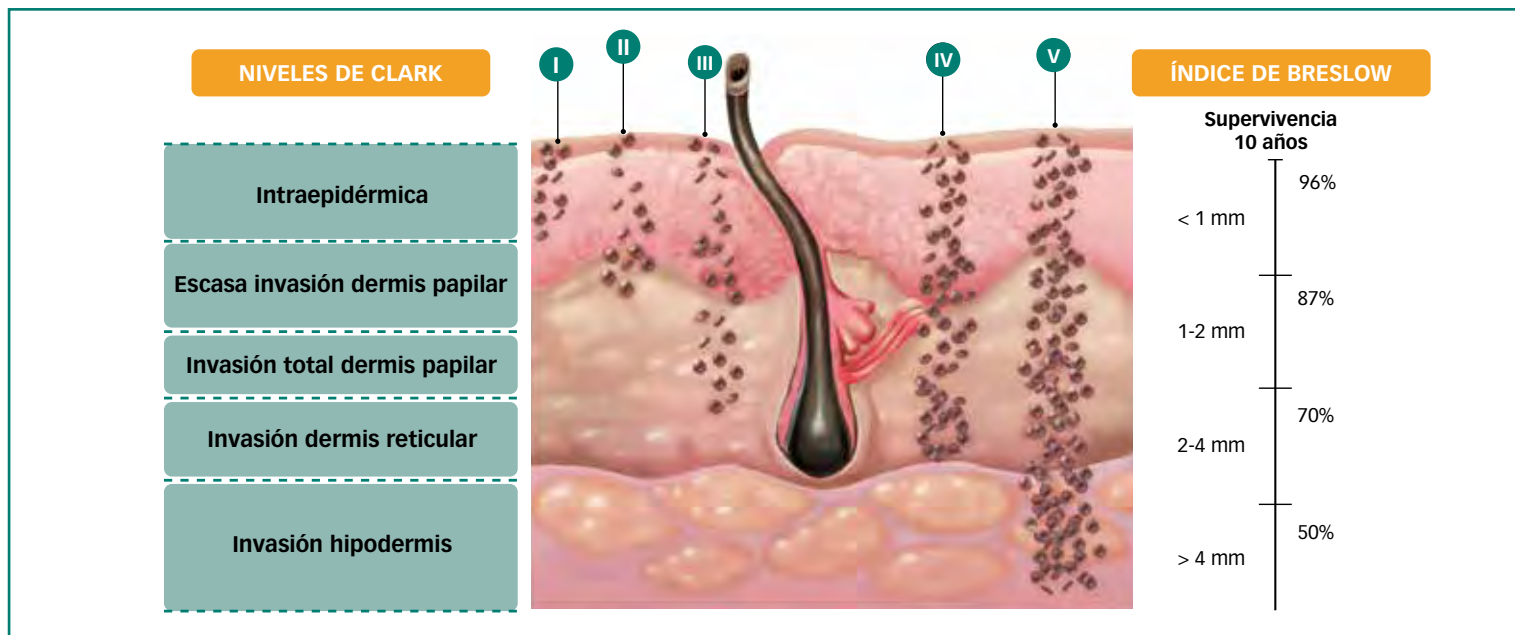


Figura 21.2. Factores pronósticos en el melanoma.

## Otros factores pronósticos

A continuación, se citan otros factores pronósticos importantes:

- **Presencia de ulceración histológica.** Factor pronóstico muy relevante y tras la 8ª edición del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), el único, junto con el índice de Breslow, que influye en la estadificación de la enfermedad localizada (estadios I y II).
- **Estadio III.** Afectación ganglionar, peor cuanto mayor sea el número de ganglios afectados. Puede detectarse mediante un ganglio centinela positivo, metástasis ganglionares regionales clínicamente evidentes, o presencia de satelitosis cutáneas que constituyen un indicador claro de diseminación linfática.
- **Estadio IV.** Afectación visceral.
- **Localización del tumor.** Ciertas localizaciones determinan mayor probabilidad de diseminación y retraso en el momento del diagnóstico, lo que empeora el pronóstico; principalmente son los tumores que asientan en áreas ocultas (BANS): *back, arms, neck, scalp* (espalda, brazos, cuello y cuero cabelludo).
- **Forma clínica.** El melanoma nodular es la forma clínica de peor pronóstico, seguido del melanoma lentiginoso acral. La ausencia de pigmento en la lesión (melanoma amelanótico) suele ir asociada a un peor pronóstico, en relación con el retraso diagnóstico.
- **Edad, sexo y estado civil.** Ser varón, joven y soltero se asocia a peor pronóstico.
- **Otros factores desfavorables:** subtipo histológico, ausencia de respuesta inflamatoria en el estroma, invasión linfovascular, componente desmoplásico, alto índice mitótico... Biomarcadores (LDH, S100B y ADN tumoral circulante séricos).

## 21.4. Pruebas complementarias

La técnica del **ganglio centinela** y su indicación se describe en el apartado de tratamiento. En melanomas de alto riesgo: índice de Breslow de 2 mm + ulceración, índice de Breslow > 4 mm (estadios IIB y IIC), y en el melanoma estadio III/IV se recomienda la realización de un estudio de extensión

mediante **TC**. En casos de melanoma avanzado además suele solicitarse **PET-TC** para facilitar la detección de metástasis ocultas.

La decisión de realizar una **TC** o **PET-TC** al diagnóstico normalmente se toma en comités multidisciplinares formados por dermatólogos, radiólogos, oncólogos, anatomopatólogos, etc.

La **RMN cerebral** se recomienda únicamente en casos metastásicos o ante presencia de sintomatología. La **ecografía ganglionar** locorregional periódica es útil para la detección precoz de recidivas en melanomas no avanzados y de bajo riesgo, en los que no se hace otro estudio de extensión.

## 21.5. Tratamiento

El **tratamiento del melanoma locorregional** (Tabla 21.1) se basa en la extirpación quirúrgica precoz de la lesión clínicamente sospechosa, en la realización o no de biopsia selectiva de ganglio centinela y en el tratamiento adyuvante.

| TRATAMIENTO DEL MELANOMA LOCORREGIONAL                                 |
|------------------------------------------------------------------------|
| 1. Cirugía y ampliación de márgenes (solo IB):                         |
| a) <i>In situ</i> = 0,5 cm                                             |
| b) < 1 mm = 1 cm                                                       |
| c) 1-2 mm = 1 o 2 cm                                                   |
| d) > 2 mm = 2 cm                                                       |
| 2. BSGC (IB + ulceración)                                              |
| a) ≥ 0,8 mm → BSGC                                                     |
| b) < 0,8 mm + ulceración → BSGC                                        |
| c) < 0,8 mm no ulcerado → Seguimiento                                  |
| 3. Adyuvancia (estadio III = N+):                                      |
| a) BSGC+                                                               |
| b) Metástasis ganglionares clínicamente evidentes                      |
| 4. Linfadenectomía:                                                    |
| a) BSGC+ (controvertido, si algo focal o poca carga tumoral no)        |
| b) Metástasis ganglionares clínicamente evidentes → Sí linfadenectomía |

Tabla 21.1. Tratamiento del melanoma locorregional.





Tras la nueva clasificación del AJCC, es mejor entender el proceso del tratamiento del melanoma como un proceso en distintos pasos:

## ■ Paso 1

**Extirpación quirúrgica precoz de la lesión clínicamente sospechosa y ampliación de márgenes.** Representa la base del tratamiento inicial ► **MIR 12-13, 17**. Tras la confirmación histológica de la sospecha clínica de melanoma (recuérdese que lo recomendable es siempre una biopsia extirpación, biopsia excisional o extirpación sin margen), se recomienda realizar una ampliación de márgenes en un segundo tiempo quirúrgico. Es por ello que se dice que “todos los melanomas se operan dos veces”.

La ampliación de márgenes variará dependiendo del índice de Breslow. Se realiza alrededor de la cicatriz de la extirpación sin margen previa. Se recomienda una ampliación de 1 cm de margen en lesiones con un índice de Breslow menor de 1 mm, y de 2 cm en lesiones con un índice mayor de 2 mm ► **MIR 23-24, 200**.

Como excepción, en melanomas con un índice de Breslow mayor de 1 mm, pero menor de 2 mm, la ampliación puede ser de 1 cm o de 2 cm en función de criterios como la localización o a juicio del clínico ► **MIR 17-18, 197; MIR 16-17, 68**. También como excepción, en los melanomas *in situ*, la ampliación es de 0,5 cm de margen. Como se puede observar, para decidir el margen de la ampliación solo influye el índice de Breslow.

En cuanto a la profundidad a alcanzar normalmente se entiende, a día de hoy, que resulta suficiente con extirpar la totalidad del tejido celular subcutáneo y no es necesario llegar a la fascia muscular, salvo que esté afectada.

## ■ Paso 2

**Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC).** Se recomienda realizarla en melanomas con índice de Breslow mayor o igual a 0,8 mm, o menor de 0,8 mm pero ulcerados. Se llama centinela al primer ganglio linfático de drenaje del territorio donde se localiza el tumor. Este ganglio se marca con Tc-99 y se extirpa selectivamente. Si no se encuentran células tumorales en el análisis histológico de la pieza se realiza observación y seguimiento.

Si se encuentra afectación, tradicionalmente se realizaba una linfadenectomía regional, lo que en ocasiones generaba importante morbilidad. Esta práctica se ha puesto en entredicho tras la realización de estudios que demuestran que la linfadenectomía inmediata no mejora la supervivencia en pacientes con ganglio centinela positivo, aunque sí las recidivas locales, pero a costa de una elevada morbilidad (linfedema, celulitis de repetición, etc.). Por ello, en muchos hospitales, actualmente la linfadenectomía inmediata se medita de forma exhaustiva y la tendencia es a no realizarse ante casos de BSGC positivo, pero con datos de buen pronóstico (baja carga tumoral, pocos ganglios centinelas afectos...). En estos casos, puede optarse por un control ecográfico de las regiones ganglionares mientras se realiza el tratamiento adyuvante.

## ■ Paso 3

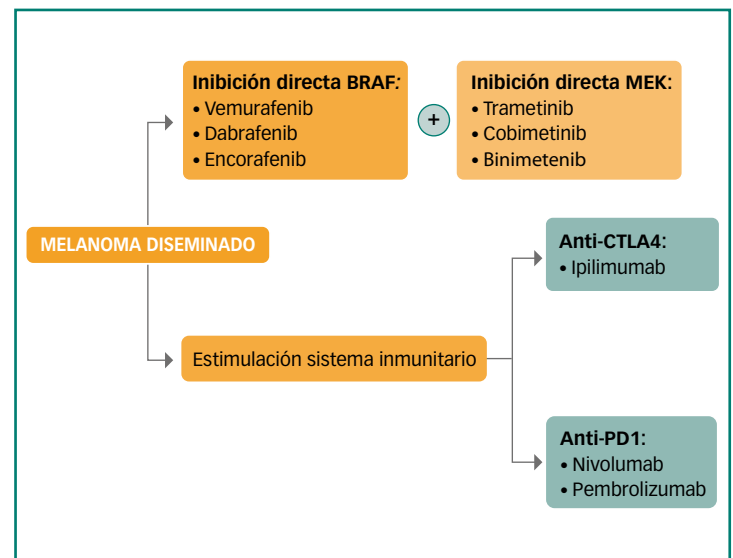
**Adyuvancia.** Su objetivo es mejorar el pronóstico de la enfermedad. Estaría indicado principalmente en los estadios III (afectación ganglionar), ya sea por BSGC+ o por metástasis ganglionar clínicamente evidente. Hasta hace poco, solo se disponía como tratamiento adyuvante del **interferón (IFN)  $\alpha$ -2b**, fármaco que no ha demostrado aumento de supervivencia y sí potenciales efectos secundarios.

Con la aparición de la terapia para el melanoma metastásico, los tratamientos que se utilizan para este actualmente también se emplean en adyuvancia. Tales fármacos son los inhibidores del **checkpoint** (de BRAF y de MEK), y la inmunoterapia (tanto anti-CTLA4, como anti-PD1 y PDL1). Por tanto, una actitud cada vez más extendida en las unidades de melanoma es la determinación de la mutación del gen BRAF en las células melanocíticas de la biopsia cutánea inicial, para que, en caso de llegar a ser necesario el tratamiento adyuvante, pueda decidirse la mejor terapia.

Desde hace poco, existe también la posibilidad de usar **talimogene laherparepvec** (T-VEC) en los melanomas irresecables (estadios IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales de un virus oncolítico modificado a partir del VHS-1. Se trata de un producto que se inyecta de forma directa en esas metástasis cutáneas a distancia, pero que puede actuar más allá de las mismas.

Por último, hay que mencionar que los melanomas con BSGC- y con índice de Breslow superior a 4 mm, o superior a 2 mm y ulcerados (estadios IIB y IIC), en los que antiguamente se planteaba adyuvancia con IFN (interferón), actualmente están siendo objeto de ensayo clínico para valorar si también entrarían dentro del beneficio del tratamiento adyuvante, y de momento se ha demostrado aumento de supervivencia libre de recaída con pembrolizumab (aprobado por la FDA [Food and Drug Administration] para dichos estadios).

En cuanto al tratamiento del melanoma diseminado (**Figura 21.3**), los recientes avances de los últimos años en este campo han revolucionado el manejo de pacientes en este estadio.



**Figura 21.3.** Tratamiento del melanoma diseminado.

Clásicamente, el uso de radioterapia y quimioterapia obtenía escasos resultados, con un papel prácticamente paliativo y sin conseguir aumentar la supervivencia a largo plazo. Actualmente, se dispone de dos opciones terapéuticas diferentes que han demostrado aumentar la supervivencia a largo plazo de forma muy significativa. Todavía se emplean en ensayos clínicos en busca del algoritmo terapéutico definitivo.

Existe consenso en que la elección del tratamiento debe basarse en un conjunto de criterios: características clínicas, carga de enfermedad, presencia de síntomas asociados, metástasis cerebrales, estado funcional, antecedentes personales, características moleculares (mutación en BRAF, expresión de PD-L1) y características de laboratorio (nivel de LDH).

## Paso 4

**Terapia dirigida.** Actúa directamente frente a aquellos melanomas con mutaciones en el gen BRAF (50-60% del total), por lo que solo estaría indicada en melanomas con dicha mutación. Los inhibidores de BRAF son vemurafenib, dabrafenib y encorafenib.

Habitualmente se administran en combinación con inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib, binimetinib), lo que permite disminuir las tasas de pérdida de respuesta a los meses de tratamiento, y además disminuye la aparición de efectos secundarios que aparecían frecuentemente con los inhibidores de BRAF en monoterapia, como el desarrollo de queratoacantomas y carcinomas epidermoides.

La combinación de estos fármacos tiende a ser de elección (siempre que exista la mutación de BRAF) frente a la inmunoterapia en pacientes con

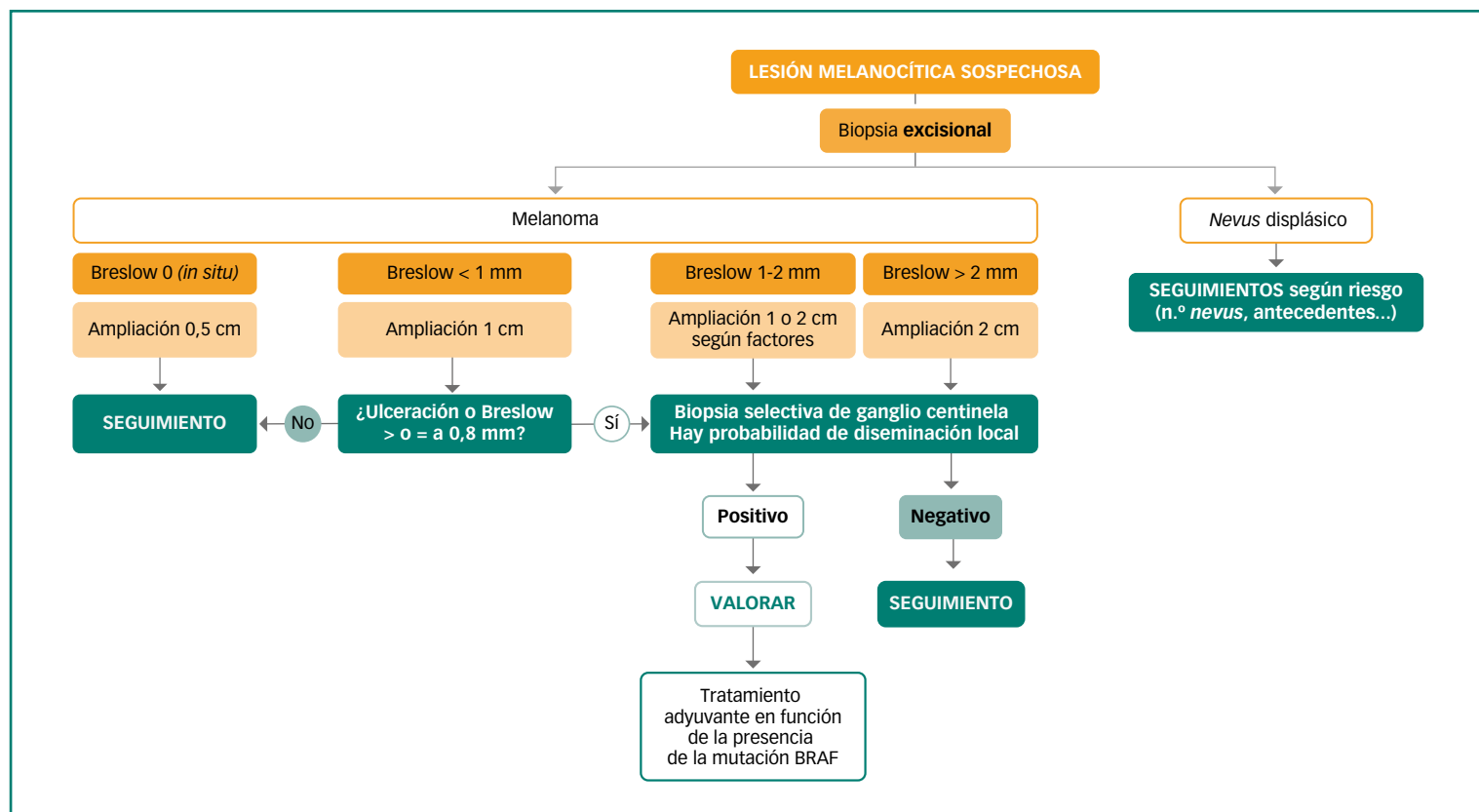
melanoma metastásico con compromiso de órganos vitales, como la afectación cerebral sintomática grave y con LDH elevada. Esto es debido a su mayor rapidez de acción frente a la inmunoterapia.

## Paso 5

**Inmunoterapia.** Busca potenciar la respuesta antitumor inmunológica del individuo actuando contra inhibidores del sistema inmunitario. Pueden emplearse en melanomas con y sin mutaciones del gen BRAF, y permiten un control de la enfermedad más duradero. Aunque la duración de tratamiento óptima sigue siendo desconocida, en cierto momento se puede plantear su suspensión, especialmente cuando existe una respuesta objetiva.

Para el tratamiento de las metástasis cerebrales asintomáticas se recomienda combinar ipilimumab + nivolumab. Actualmente se dispone de inhibidores de CTLA4 (ipilimumab) e inhibidores de PD1/PDL1 (nivolumab y pembrolizumab). El ipilimumab presenta un efecto más modesto en la supervivencia respecto a los otros dos fármacos. Un efecto adverso frecuente de estos fármacos inhibidores del *checkpoint* son las reacciones autoinmunes (pudiendo ser graves), más frecuentes con el uso de ipilimumab.

Es posible la combinación de ipilimumab con nivolumab o pembrolizumab, pues ha mostrado mayor eficacia en términos de supervivencia en algunos ensayos aunque a expensas de una mayor incidencia de efectos adversos. Sin embargo, dicha combinación suele reservarse para pacientes con factores pronósticos negativos y buen estado funcional (Figura 21.4).



**Figura 21.4.** Esquema resumen del manejo clínico del melanoma en ausencia de signos y síntomas que sugieran diseminación sistémica al diagnóstico.



En 2023 se publicó un ensayo clínico en el que se establecía que a pacientes con **BRAF mutado** se les debía administrar Nivolumab + Ipilimumab, para, posteriormente y en caso de progresión o toxicidad, tratarlos con inhibidores del BRAF y MEK. Esto parecía ofrecer mejores resultados en términos de supervivencia que la administración inicial directa de Inhibidores del BRAF y MEK. Sin embargo, dicha conclusión no se puede aplicar a todos los pacientes con melanoma con BRAF mutado, dados los criterios de inclusión y exclusión del estudio, y porque existen una serie de variables clínicas que, en presencia de mutación BRAF, continuarían favoreciendo el tratamiento inicial con inhibidores del BRAF y MEK; como son: el antecedente de enfermedades autoinmunes del paciente, trasplante previo, la presencia de metástasis cerebrales sintomáticas, tratamiento concomitante con corticoides, progresión rápida y sintomática de la enfermedad, una baja carga tumoral, las preferencias del paciente, la puntuación ECOG, etc.

Por ello, y dado que se trata de decisiones que en la práctica clínica han de ser individualizadas en función de cada paciente, atendiendo a una gran cantidad de variables clínicas y basándose en una evidencia sometida a una rápida evolución, los autores consideramos que el enfoque general es tratar con inhibidores del BRAF + MEK a los pacientes que presenten esa mutación.

## 21.6. Perspectivas futuras

Algunas **perspectivas futuras** son:

- **Triple terapia** (inhibidos BRAF y MEK + inmunoterapia). Su papel está por definir.
- **Combinación nivolumab + relatlimab** (anti-LAG3). Se está evaluando y parece mostrar superioridad frente a nivolumab en monoterapia.
- **Combinación pembrolizumab + lenvatinib**.
- Terapia CAR-T y TIL.

Con algunos datos actuales, además, es probable que exista beneficio de la neoadyuvancia (con terapia dirigida o inmunoterapia) en el tratamiento del melanoma operable locorregionalmente avanzado.

### Recordar

- Los inhibidores de BRAF son el vemurafenib y dabrafenib. Los inhibidores de MEK son el trametinib y el cobimetinib.

## Casos clínicos

Una mujer de 70 años, hipertensa, tratada con indapamida, aficionada a tomar el sol, presenta en la mejilla una mancha sin relieve de color marrón abigarrado con diversas tonalidades, de borde irregular, de 4 cm de diámetro, que apareció hace 4 años y progresa lentamente. ¿Qué diagnóstico le sugiere?

- 1) Hiperpigmentación por fármacos.
- 2) Lentigo simple.
- 3) Lentigo solar o senil.
- 4) Lentigo maligno.

RC: 4

Un varón de 65 años solicita valoración de una lesión pigmentada atípica en la espalda de duración desconocida. Clínicamente, usted observa una lesión asimétrica, de bordes irregulares, múltiples colores y 1 cm de tamaño. Tras extirpar la lesión, el informe histopatológico confirma la presencia de un melanoma de extensión superficial con un índice de Breslow de 1,34 mm de espesor, ulcerado y con índice mitótico elevado. Señale la conducta más adecuada a seguir:

- 1) Ampliación de márgenes de 3 cm y biopsia selectiva de ganglio centinela.
- 2) Ampliación de márgenes de 1 cm y observación.
- 3) Ampliación de márgenes de 2 cm y observación.
- 4) Ampliación de márgenes de 1 cm y biopsia selectiva de ganglio centinela.

RC: 4

Acude a su consulta un paciente recientemente diagnosticado en otro centro de melanoma nodular en brazo izquierdo, con metástasis cerebrales, pulmonares y en ambas glándulas suprarrenales en el momento del diagnóstico. El informe histológico confirma la presencia de mutación BRAF V600E. El paciente mantiene buen estado general en el momento de la consulta. Señale la opción terapéutica adecuada en esta situación:

- 1) Quimioterapia con dacarbazina.
- 2) Tratamiento combinado con dabrafenib + trametinib.
- 3) Radioterapia.
- 4) Interconsulta a unidad de cuidados paliativos.

RC: 2



# Linfomas cutáneos

## Orientación MIR

Tema sobre el que las pocas preguntas que ha habido en los últimos años se han centrado principalmente en la micosis fungoide. Si se fija el estudio en esta y en el síndrome de Sézary, es posible pasar al siguiente tema.

## Preguntas MIR

► MIR 21-22, 6

## Conceptos clave

- Los linfomas primarios cutáneos son mayoritariamente de células T.
- El linfoma cutáneo más frecuente es la micosis fungoide. Se caracteriza por un curso indolente de años de evolución y se distinguen cuatro fases: eczematosas o macular, de placas o infiltrativa, tumoral y eritrodérmica.
- La histología de la fase de placas muestra los hallazgos diagnósticos: acúmulo intraepidérmico de linfocitos CD4+ atípicos (núcleo cerebriforme) que forma los microabscesos de Pautrier. Estas características suelen perderse al alcanzar la fase tumoral.
- El síndrome de Sézary se caracteriza por la tríada eritrodermia, linfadenopatías y más de 1.000 células de Sézary por mililitro en sangre periférica.
- El tratamiento agresivo de la micosis fungoide desde fases iniciales no ha demostrado un aumento de la supervivencia global. Se recomienda un tratamiento dirigido a mejorar los síntomas según el estadio de la enfermedad.



Los linfomas cutáneos son principalmente linfomas no Hodgkin de baja agresividad. Se dividen en:

- **Linfomas cutáneos primarios.** Más frecuentes de células T, como la micosis fungoide.
- **Linfomas extracutáneos** con afectación secundaria en piel. Habitualmente de células B. Producen lesiones nodulares, monomorfas y asintomáticas.

El límite entre algunas entidades en este campo está poco definido. Algunos autores consideran que ciertas dermatosis, como la parapsoriasis en grandes placas y la mucinosis folicular o alopecia mucinosa, podrían ser formas precursoras de micosis fungoide.

## 22.1. Micosis fungoide

Es un linfoma no Hodgkin primariamente cutáneo de células T y de bajo grado de malignidad. Supone casi el 50% de los linfomas cutáneos. Su curso clínico puede ser muy lento y superar los 50 años de evolución.

Clínicamente se pueden diferenciar las siguientes fases:

1. **Fase eczematososa o macular.** Aparecen máculas eritematosas de predominio "en área del bañador", cubiertas de la radiación ultravioleta, y de años de evolución. Son semejantes a un eccema crónico. La histología en este estadio suele ser inespecífica.
2. **Fase de placas o infiltrativa.** Progresión a placas eritematosas infiltradas. La histología es diagnóstica en esta fase. Se aprecia un infiltrado dérmico de linfocitos atípicos en banda, compuesto por linfocitos T CD4+ habitualmente monoclonales con un núcleo cerebriforme. Existe un marcado epidermotropismo con la aparición de cúmulos de linfocitos intraepidérmicos que se denominan microabscesos de Pautrier ► MIR 21-22, 6 (Figura 22.1).



Figura 22.1. Micosis fungoide. Fase de placas o infiltrativa.

3. **Fase tumoral.** Se caracteriza por presentar nódulos exofíticos eritematosos (tumores) con tendencia a la ulceración. Pueden ser de gran tamaño. La histología puede volver a ser inespecífica, ya que desaparece el epidermotropismo característico.
4. **Fase eritrodérmica.** Se caracteriza, como su nombre indica, por presentar eritrodermia. Además, puede presentar adenopatías y células aberrantes en sangre periférica resultando indistinguible con el síndrome de Sézary. La diferencia radica en que en estos casos el paciente ha tenido anteriormente alguna de las otras fases. La distinción es importante porque el pronóstico es mucho mejor que en el síndrome de Sézary.

En las fases más avanzadas de la enfermedad puede aparecer afectación extracutánea: ganglionar, hepática, esplénica, pulmonar y de médula ósea. Puede existir además transformación blástica que condiciona un peor pronóstico. La sepsis por *Staphylococcus aureus* y otros microorganismos supone una de las causas de muerte más frecuentes.

Las cuatro fases suelen desarrollarse consecutivamente a lo largo de años, pero no siempre es así (Figura 22.2). Hoy en día se asume que aquellas formas de linfomas cutáneos T que debutan directamente en fase tumoral corresponden a otros subtipos de linfomas de peor pronóstico.

*Recuerda*

- Los microabscesos de la micosis fungoide son por linfocitos y se llaman de Pautrier. Los microabscesos de la psoriasis son por neutrófilos y se denominan de Munro-Sabouraud.

## 22.2. Síndrome de Sézary

El síndrome de Sézary se puede considerar como un linfoma cutáneo de células T con expresión en sangre periférica. Se define por la siguiente tríada: eritrodermia (Figura 22.3), linfadenopatías y existencia de más de 1.000 células de Sézary por mililitro en sangre periférica (Figura 22.2). Es característico que el prurito en estos pacientes sea muy intenso y difícil de manejar.

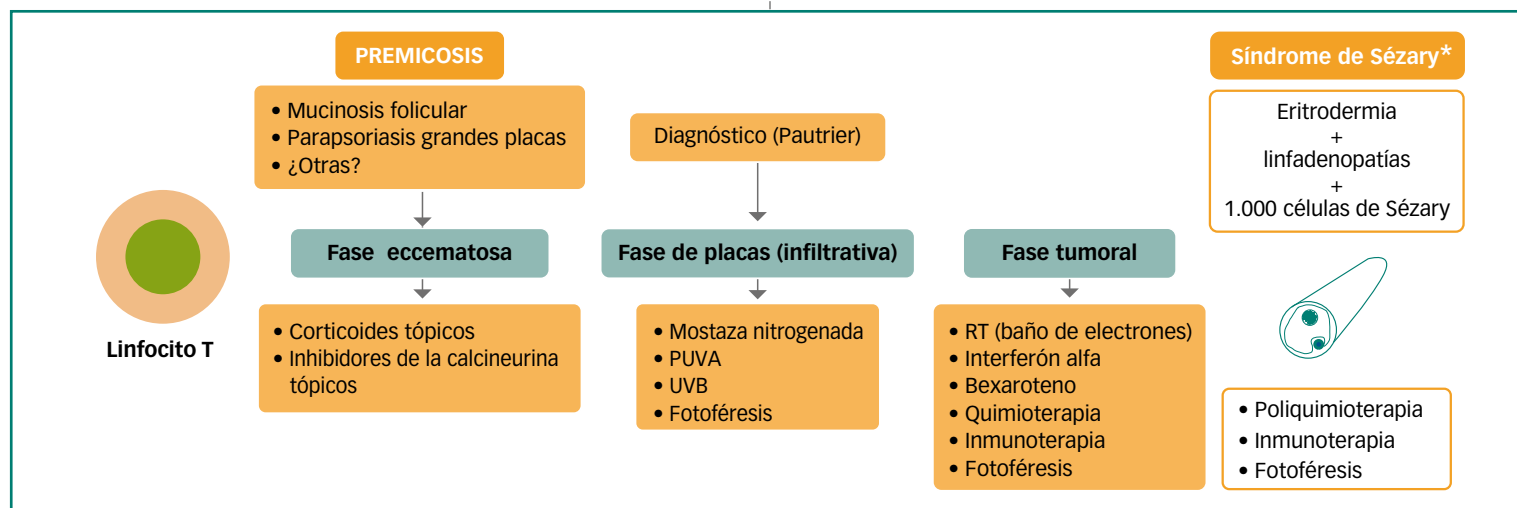


Figura 22.2. Micosis fungoide y síndrome de Sézary. Clínica y tratamiento.

\* Recuerda la puntualización sobre la distinción entre Sézary y MF Eritrodérmica.



**Figura 22.3.** Eritrodermia por síndrome de Sézary.

La célula de Sézary es un linfocito T atípico con núcleo cerebriforme.

La etiología del síndrome de Sézary sigue siendo controvertida a día de hoy. El diagnóstico diferencial con formas eritodérmicas avanzadas de micosis fungoide puede resultar muy complicado, y tiene implicaciones pronósticas importantes.

### 22.3. Otros linfomas cutáneos primarios

Existen además otros tipos de linfomas T. Entre ellos destacan el linfoma de célula grande anaplásico CD30+ o la papulosis linfomatoide (también CD30+ y que se caracteriza por la presencia de pápulas que se autoresuelven de forma espontánea).

### 22.4. Tratamiento

La elección del tratamiento depende del estadio de la enfermedad, del estado general y de la edad del paciente. El tratamiento agresivo desde fases iniciales no ha demostrado un aumento de la supervivencia global. Al tratarse de una enfermedad crónica y recurrente para la que no existe un tratamiento curativo definitivo, el abordaje está dirigido principalmente a mejorar los síntomas.

1. **Estadios iniciales.** Se emplean tratamientos estrictamente “dirigidos a la piel” como corticoides tópicos, mostaza nitrogenada, bexaroteno tópico, PUVA, UVB, inhibidores de calcineurina tópicos...
2. **Enfermedad avanzada.** Se utilizan tratamientos más agresivos como la radioterapia, baños de electrones, bexaroteno sistémico, interferón alfa, metotrexato, fotoféresis extracorpórea o inmunoterapia. Es frecuente la combinación de varios agentes en esta fase.

El uso de regímenes de monoquimioterapia y poli quimioterapia se reserva para formas avanzadas de micosis fungoide, síndrome de Sézary y para cuando exista afectación extracutánea. Actualmente, existen tratamientos con inmunoterapia dirigidos a formas más agresivas y avanzadas (mogamulizumab o brentuximab, entre otros).

## Casos clínicos

Varón de 60 años que presenta unas placas eritematosas en el tronco, y es diagnosticado de micosis fungoide. Con dicho diagnóstico se entiende que el paciente se halla afecto de:

- 1) Una variante de psoriasis pustulosa.
- 2) Un linfoma primario cutáneo no Hodgkin de fenotipo T.
- 3) Una infección fúngica invasora.
- 4) Un linfoma de Hodgkin.

RC: 2

Enfermo de 50 años que refiere que hace unos 5 años le aparecen en distintas zonas de la superficie cutánea una placas eritematosas, algunas con ligera descamación y picor. Posteriormente le aparecen de forma sucesiva placas infiltradas eritematosas y en los últimos meses lesiones tumorales de gran tamaño, algunas ulceradas. ¿Cuál de los diagnósticos que a continuación se enumeran es el más correcto?

- 1) Melanoma metastásico.
- 2) Histiocitosis X.
- 3) Neurofibromatosis.
- 4) Micosis fungoide.

RC: 4

¿Cuál de los siguientes procesos linfoproliferativos corresponde a un linfoma de linfocitos T?

- 1) Linfoma folicular.
- 2) Linfoma de células del manto.
- 3) Micosis fungoide.
- 4) Linfoma linfoplasmocitario.

RC: 3



# 23 Otros tumores cutáneos

## Orientación MIR

Tema algo más preguntado en el examen MIR en los últimos años (sobretudo las mastocitosis), con lo que resulta rentable. Se deben recordar algunas entidades características como el nódulo de la hermana María José, repasar la clínica de las mastocitosis y sus formas clínicas más frecuentes. Las histiocitosis son trastornos muy raros que solo merece la pena conocer por encima.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 20-21, 14-PD; MIR 20-21, 39
- ▶ MIR 17-18, 20

## Conceptos clave

- Los linfomas sistémicos de células B pueden ocasionar metástasis cutáneas en forma de nódulos eritematosos indurados.
- El carcinoma en coraza del tórax se debe a metástasis de un carcinoma de mama.
- La metástasis periumbilical de un carcinoma gástrico recibe el nombre de nódulo de la hermana María José.
- El signo de Darier es patognomónico de mastocitosis, aunque no siempre está presente.
- La mastocitosis más frecuente en niños es la urticaria pigmentosa. Suele desaparecer en la adolescencia. Aquellas formas que persisten en la edad adulta se pueden asociar a afectación sistémica.
- Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de patologías que incluyen desde formas benignas (xantogranuloma juvenil, en forma de pápula amarillenta) a formas muy graves (histiocitosis de células de Langerhans, con afectación multisistémica y la característica afectación ósea craneal).

## 23.1. Metástasis cutáneas

Aparecen hasta en el 9% de todos los pacientes con cáncer y suelen indicar mal pronóstico. El tipo de lesión cutánea que con mayor frecuencia producen las metástasis de neoplasias internas es el nódulo indurado de rápida evolución, y se localizan con mayor incidencia en el tronco y en el cuero cabelludo. El tumor que con mayor frecuencia da metástasis cutáneas en mujeres es el carcinoma de mama; y en varones, es el cáncer de pulmón. Existen ciertas localizaciones específicas:

- **Carcinoma de mama.** Suele producir metástasis en tórax, en ocasiones de manera esclerosante (carcinoma en coraza).
- **Nódulo de la hermana María José (Figura 23.1).** Nódulo periumbilical que con frecuencia tiene su origen en un adenocarcinoma gástrico.
- **Leucemias.** Con frecuencia afectan a la piel, en especial las leucemias monocíticas agudas. Las lesiones cutáneas con infiltrado leucémico se denominan leucemia cutis y las lesiones sin histología específica, leucémides.



Figura 23.1. Nódulo de la hermana María José.

*Recuerda*

- Las paniculitis, como el eritema nudoso, también tienen el nódulo como lesión elemental característica.

## 23.2. Mastocitosis

Se trata de una enfermedad ocasionada por el acúmulo en diferentes órganos de mastocitos o células cebadas. Existen diversos estímulos que pueden provocar que el mastocito se degranule y libere histamina y dé lugar a sintomatología. En el 90% de los casos la afectación es exclusivamente cutánea. En un 10% aparece afectación de otros órganos. En estos casos es preciso realizar una biopsia de médula ósea para descartar una mastocitosis sistémica. La triptasa es un marcador usado para el diagnóstico y el seguimiento en las mastocitosis sistémicas.

### ■ Clínica

La clínica viene dada por la acción de la histamina y otros mediadores liberados de forma brusca:

- **Piel:** prurito, dermatografismo, signo de Darier (Figura 23.2). Este signo consiste en la aparición de eritema, edema y prurito (es decir, formación de un habón) tras el rascado de las lesiones típicas de la enfermedad. Es patognomónico de las mastocitosis, pero solo aparece en el 75% de estas.
- **Respiratorio:** disnea, broncoespasmo.
- **Digestivo:** dolor abdominal, vómitos.
- **Cardiovascular:** taquicardia, hipotensión.



Figura 23.2. Signo de Darier en una mastocitosis.

*Recuerda*

- No hay que confundir el signo de Darier con la enfermedad de Darier, una enfermedad genética de la piel con herencia autosómica dominante.

### ■ Formas clínicas

Hay que distinguir entre las formas cutáneas y las sistémicas:

- **Formas cutáneas.** Limitadas exclusivamente a la piel:
  - **Mastocitoma.** Forma clínica más frecuente en la primera infancia. Aparece una pápula o nódulo único de coloración marronácea en los primeros meses de vida. Tiende a desaparecer a los 3-4 años (Figura 23.3) **MIR 17-18, 20**.
  - **Urticaria pigmentosa o mastocitosis maculo-papulosa.** Forma clínica con mayor incidencia. Suele debutar en los primeros años de vida y desaparecer en la adolescencia. Las formas que persisten en la edad adulta o las de aparición más tardía se suelen asociar con afectación sistémica. Produce pápulas, nódulos y máculas de color marrón parduzco, distribuidos por toda la superficie corporal.
  - **Otras formas más raras:** mastocitosis difusa cutánea, *telangiectasia macular eruptiva perstans*.
- **Formas sistémicas.** Afectación extracutánea, habitualmente médula ósea y tracto gastrointestinal. En ellos se suelen observar infiltrados densos de mastocitos agregados **MIR 20-21, 39**. Tienen síntomas sistémicos. De menor a mayor gravedad son las siguientes:
  - **Sistémica indolente.**
  - **Asociada con neoplasias hematológicas.**
  - **Agresiva.**
  - **Leucemia de mastocitos.**



Figura 23.3. Mastocitoma.





## ■ Tratamiento

El tratamiento es sintomático. Se deben emplear antihistamínicos o antagonistas de los leucotrienos como montelulast, y evitar los factores o sustancias que puedan inducir a la liberación de histamina (AINE, ejercicio, alcohol, traumatismos...). Las mastocitosis sistémicas se pueden tratar con quimioterapia.

### 23.3. Histiocitosis

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades que están caracterizadas por la proliferación y el acúmulo de unas células reactivas o neoplásicas que normalmente se han denominado histiocitos. Dichas células forman parte del sistema fagocítico mononuclear y se encuentran de forma constitutiva en los tejidos, e incluyen a las células de Langerhans, a células de la serie monocito-macrofágicas y al dendrocito dérmico, son células CD-1 +.

Existen distintas clasificaciones, aunque la más actualizada por la denominada "sociedad del histiocito" las divide según el patrón histológico, fenotipo, patrón clínico y de imagen. Esta incluye:

- Relacionada con células de Langerhans.
- Cutánea y mucocutánea.
- Histiocitosis malignas.

- Enfermedad de Rosai-Dorfman.
- Linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación macrofágica.

En cuanto a la clínica es muy variada, en función del tipo de histiocitosis que tengamos. Las formas de presentación, evolución y pronóstico son muy variables pudiendo afectarse cualquier órgano de forma aislada o multisistémica.

Existen formas agresivas y diseminadas que aparecen sobre todo en los primeros años de vida como la histiocitosis de células de Langerhans, con afectación cutánea (en forma de lesiones eritemato descamativas o papulosas incluso generalizadas), ósea (forma de imágenes osteolíticas, sobre todo en el cráneo ▶ MIR 20-21, 14-PD), linfática, diabetes insípida, entre otras manifestaciones.

En el otro espectro, existen también formas localizadas y de curso benigno, como el granuloma eosinófilo (lesión benigna que ataca principalmente al hueso), dentro del grupo a) o en el xantogranuloma juvenil (pápulas o nódulos de color rosado, amarillento o marrón, lisas y de consistencia firme en piel) dentro del grupo c).

El tratamiento dependerá también del tipo de enfermedad y puede variar desde la abstención terapéutica o la extirpación simple, a la poliquimioterapia o el trasplante de médula.

## Casos clínicos

Acude a su consulta un niño de 4 años que presenta en el tronco una placa de color marrónáceo de 0,8 cm de diámetro, que según sus padres ha presentado varios episodios de “inflamación” en las últimas semanas. Tras la fricción con la punta de un bolígrafo, usted observa cómo a los pocos segundos aparece eritema y prurito en esa localización. Señale el diagnóstico más probable:

- 1) Absceso bacteriano.
- 2) Mastocitoma.
- 3) Histiocitosis de células de Langerhans.
- 4) Urticaria vasculitis.

RC: 2

Un paciente de 22 años acude a Urgencias en shock anafiláctico, posiblemente después de tomar jarabe para la tos. No presenta antecedentes personales de interés y a la exploración se aprecian lesiones maculosas, marrónáceas no descamativas y generalizadas de 1-2 cm de diámetro que en zonas de roce están elevadas, más eritematosas y pruriginosas. Al ser interrogado indica que han ido apareciendo y progresando en los diez últimos años. ¿Qué enfermedad presenta este paciente que relacione todos los síntomas?

- 1) Liquen plano atrófico.
- 2) Amiloidosis.
- 3) Psoriasis.
- 4) Mastocitosis.

RC: 4



# 24 Dermatosis paraneoplásicas

## Orientación MIR

Tema de importancia creciente, dominado por el síndrome de Sweet, la acantosis *nigricans* y la dermatomiositis paraneoplásica. Hay que recordar la siguiente asociación: síndrome constitucional + lesiones en piel = sospechar dermatosis paraneoplásica.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 17-18, 198
- ▶ MIR 14-15, 27; MIR 14-15, 28; MIR 14-15, 146

## Conceptos clave

- El síndrome de Sweet se presenta en forma de placas dolorosas eritematoedematosas en cara y extremidades superiores junto con fiebre, artralgias y neutrofilia en sangre periférica.
- La acantosis *nigricans* muestra piel aterciopelada grisácea en pliegues. Puede aparecer en pacientes con resistencia insulínica, de forma idiopática o como dermatosis paraneoplásica.
- La acroqueratosis de Bazex se caracteriza por la aparición de una hiperqueratosis palmoplantar de forma brusca, asociada a síndrome constitucional. Este hallazgo hace recomendable descartar neoplasias de la vía aerodigestiva superior (fibrogastroscoopia y otras técnicas de imagen).
- El hallazgo de una dermatomiositis en una mujer de 40-50 años obliga a descartar la presencia de una neoplasia maligna de ovario, mama, estómago, pulmón...

## 24.1. Síndrome de Sweet

Habitualmente el **síndrome de Sweet** se denomina **dermatosis neutrofílica aguda febril**. No siempre es una dermatosis paraneoplásica. Se ha descrito principalmente asociado a infecciones, y solo en un 20% de los casos a neoplasias principalmente de origen hematológico (leucemia mieloide aguda y otras).

La clínica de este cuadro se caracteriza por afectar con mayor frecuencia a **mujeres de mediana edad** que súbitamente presentan fiebre, artralgias, malestar y aparición de placas eritematoedematosas en cara, tronco y extremidades superiores junto con neutrofilia, tanto en sangre como en las lesiones (**Figura 24.1**).

Las placas son de un intenso color rojo oscuro, pseudovesiculosas en el centro y de superficie ondulante, con forma de “montaña rusa”. A diferencia de los habones estas lesiones duelen al mínimo roce y no son pruriginosas.

El cuadro cutáneo responde de forma espectacular a los corticoides, siendo esta respuesta un criterio diagnóstico. También puede ser útil el yoduro potásico.



**Figura 24.1.** Síndrome de Sweet.

## 24.2. Otros tipos de dermatosis paraneoplásicas

En la **Tabla 24.1** y en la **Figura 24.4** se pueden consultar otros tipos de dermatosis paraneoplásicas.

| DERMATOSIS                                            | CLÍNICA                                                                                                                                                                                                                                              | TUMOR                                               |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Eritema necrolítico migratorio                        | Papulovesículas de distribución periorificial, hiperglucemia, glositis y pérdida de peso                                                                                                                                                             | Glucagonoma                                         |
| Acroqueratosis de Bazex                               | Hiperqueratosis palmoplantar de aparición abrupta asociada a síndrome constitucional                                                                                                                                                                 | Carcinoma epidermoide de vías aereodigestivas altas |
| Eritema <i>gyratum repens</i>                         | Placas anulares concéntricas en “vetas de madera”                                                                                                                                                                                                    | Carcinomas pulmonares                               |
| Síndrome carcinoide                                   | Flushing, dermatitis pelagroides y diarrea                                                                                                                                                                                                           | Tumores neuroendocrinos (APUD)                      |
| Dermatomiositis paraneoplásica                        | Eritema violáceo en párpados y nudillos, con debilidad muscular proximal. Más frecuente en mujeres de 40-50 años ( <b>Figura 24.2</b> )                                                                                                              | Ovario, mama, estómago, pulmón                      |
| Acantosis <i>nigricans</i> maligna                    | Piel aterciopelada grisácea en pliegues, con afectación mucosa y queratodermia palmoplantar ( <b>Figura 24.3</b> )                                                                                                                                   | Adenocarcinoma abdominal (gástrico)                 |
| Hipertrichosis lanuginosa adquirida                   | Vello fino (parecido al lanugo fetal)                                                                                                                                                                                                                | Pulmón, colon... Anorexia nerviosa, fármacos        |
| Tromboflebitis <i>migrans</i> (síndrome de Trousseau) | Flebitis superficiales recurrentes en extremidades                                                                                                                                                                                                   | Adenocarcinoma de páncreas                          |
| Ictiosis adquirida                                    | Xerosis y descamación                                                                                                                                                                                                                                | Hodgkin                                             |
| Paniculitis pancreática                               | Nódulos rojizos en la cara anterior de las piernas con supuración de material oleoso. Células fantasma en la biopsia                                                                                                                                 | Adenocarcinoma de páncreas                          |
| Pénfigo paraneoplásico                                | Erosiones en mucosas. Lesiones similares al pénfigo, pero también al penfigoide o al eritema multiforme. Los antígenos son diferentes a los del pénfigo vulgar convencional, ya que aquí se incluyen también Ac frente a las plaquitas del desmosoma | Neoplasias hematológicas                            |

APUD: en inglés, *amine precursor uptake and decarboxilation*.

**Tabla 24.1.** Diferentes tipos de dermatosis paraneoplásicas ▶ MIR 17-18, 198; MIR 14-15, 27; MIR 14-15, 28; MIR 14-15, 146 .



**Figura 24.2.** Dermatomiositis (eritema en heliotropo).



**Figura 24.3.** Acantosis *nigricans*. Se observa piel hiperpigmentada de aspecto aterciopelado en flexuras (laterocervical, ingles, axilas...).

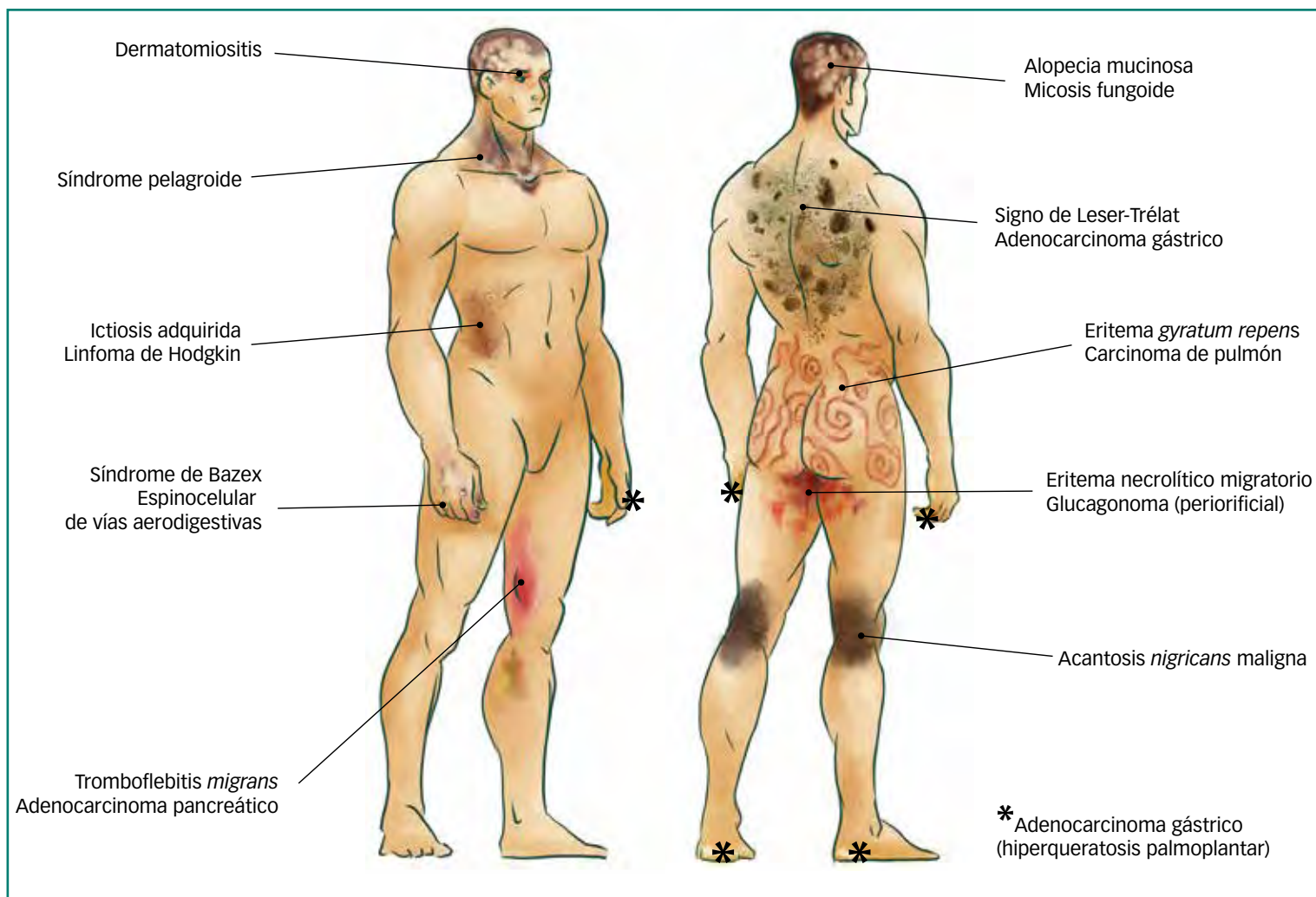


Figura 24.4. Localización de las dermatosis paraneoplásicas.



## Casos clínicos

Varón de 38 años, bebedor habitual, que presenta desde hace 2 meses lesiones nodulares eritematosas y dolorosas, con distribución lineal en cordón en ambos miembros inferiores. Usted pensará encontrarse ante:

- 1) Eritema marginado.
- 2) Eritema crónico *migrans*.
- 3) Eritema necrolítico migratorio.
- 4) Adenocarcinoma pancreático.

RC: 4

Paciente de 40 años que desde hace un mes presenta debilidad en cintura escapular y pelviana. Consulta por la aparición de edema palpebral y coloración eritematoviolácea periorbitaria, junto con lesiones eritematodescamativas sobre prominencias óseas de dorso de manos. Señalar el diagnóstico correcto:

- 1) Eccema de contacto.
- 2) Eccema atópico.
- 3) Dermatomiositis.
- 4) Lupus eritematoso.

RC: 3

Mujer de 45 años que acude a consulta por presentar un cuadro de meses de evolución de placas arciformes eritematoescamosas, alguna con ampollas y erosiones, de predominio periorificial. Además, refiere presentar glositis, pérdida de peso y diarrea persistente. En la analítica de sangre destaca el hallazgo de hiperglucemia y anemia. El diagnóstico más probable será:

- 1) Pelagra.
- 2) Acrodermatitis enteropática.
- 3) Eritema necrolítico migratorio.
- 4) Pénfigo vulgar.

RC: 3



## Bibliografía

- ⊙ Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, *et al.* Combination Dabrafenib and Trametinib versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):186-197.
- ⊙ Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. 2018. *Dermatology*. 4.ª ed. Elsevier Saunders, 2018.
- ⊙ Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, *et al.* Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):239-245.
- ⊙ Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM. *Manual de Dermatología*. Madrid. Aula Médica, 2010.
- ⊙ Griffiths C, Barker J, Bleiker T, *et al.* *Rook's Textbook of Dermatology*, 9ª ed. Wiley-Blackwell, 2016.
- ⊙ Martínez-Pérez M, Imbernón-Moya A, Lobato-Berezo A, *et al.* Exantema mucocutáneo inducido por *Mycoplasma pneumoniae*: ¿un nuevo síndrome separado del eritema multiforme? Un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(7):e47-e51.
- ⊙ Moreno-Ramírez D, Fernández-Orland A, Ferrándiz L. Immunotherapy and Targeted Therapy in Patients With Advanced Melanoma and the V600 BRAF Mutation: Which One First? *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115(1):48-55.
- ⊙ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Basal Cell Skin Cancer. Version 1. 2016.
- ⊙ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). T-cell Lymphomas. Version 1. 2017.
- ⊙ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 2. 2019.
- ⊙ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Squamous Cell Skin Cancer. Version 1. 2020.
- ⊙ Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, *et al.*; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:694-709.
- ⊙ Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409-1431.
- ⊙ Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part II - non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904-1926.
- ⊙ Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 9.ª ed. McGraw-Hill Medical, 2019.
- ⊙ Zuberbier T, Aberer W, Asero R, *et al.*; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2013;69:868-887.

En la realización de este manual han intervenido:

**Coordinación del proyecto multidisciplinar:**

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

**Coordinación editorial:**

Sonia Clavería Irazo

**Edición:**

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

**Corrección:**

Ana Sancho Rosales y Equipo CTO

**Ilustración de cubierta:**

Txema Martínez Ávila

**Ilustración de interior:**

Marina Heredia Marcos

**Diseño de interiores:**

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

**Algoritmos y otros gráficos:**

Victoria Rivas Guerra

**Maquetación e impresión:**

Cañizares Artes Gráficas

**Material digital:**

**Adaptación digital:**

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

**Equipo multimedia:**

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

**Agradecimientos:**

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerda Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Mino Cifuentes, Laura Ponce Pastor y Vanessa Spranger Hierro